

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

343

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André LAJOUX

Né le 12 Avril 1916 à Châlons-sur-Marne (Marne)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

1-1 DEC 1943

ALTÉRATIONS OSSEUSES
AU COURS
DES MALADIES DU SANG

Président : M. AUBERTIN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE PAUL DUPONT
4, RUE DU BOULOI, 4

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LAJOUX.**

Prénoms : **André-Jean-Emile.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

LAJOUX (André-Jean-Emile). — Altérations osseuses au cours des maladies du sang. — *Paris*, Imp. Paul Dupont, 1943, 80 pages, 3 planches hors texte.

Th. médicale, Paris, 1943.

LAJOUX (André-Jean-Emile). — Altérations osseuses au cours des maladies du sang. — *Paris*, Imp. Paul Dupont, 1943, 80 pages, 3 planches hors texte.

Th. médicale, Paris, 1943.

LAJOUX (André-Jean-Emile). — Altérations osseuses au cours des maladies du sang. — *Paris*, Imp. Paul Dupont, 1943, 80 pages, 3 planches hors texte,

Th. médicale, Paris, 1943.

LAJOUX (André-Jean-Emile). — Altérations osseuses au cours des maladies du sang). — *Paris*, Imp. Paul Dupont, 1943, 80 pages, 3 planches hors texte.

Th. médicale, Paris, 1943,

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André LAJOUX

Né le 12 Avril 1916 à Châlons-sur-Marne (Marne)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1943.

ALTÉRATIONS OSSEUSES AU COURS DES MALADIES DU SANG

Président : M. AUBERTIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE PAUL DUPONT
4, RUE DU BOULOI, 4

1943

LE DOYEN. BAUDOUIN.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.	N...
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P. VALLERY-
	RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
	BROCQ.
	QUÉNU.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchement	N...
	N...
Clinique gynécologique	PORTES.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	LEVEUF.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LOEPER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	SÉNÈQUE.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT.
Assistance Médico-sociale.	Clovis VINCENT.
	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire.	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . .	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY . . .	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) . . .	Hydrologie.
BONNET . . .	Bactériologie.
BOULIN . . .	Pathologie médicale.
BROUET . . .	Pathologie médicale.
BULLIARD . . .	Histologie.
CACHERA . . .	Pathologie médicale.
CORDIER . . .	Anatomie.
COSTE . . .	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger) . . .	Urologie.
DELARUE . . .	Anatomie pathologique.
DELAY . . .	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) . .	Physique.
DESOILLE . . .	Médecine légale.
DIGONNET . . .	Obstétrique.
DOGNON . . .	Physique.
FÈVRE . . .	Pathologie chirurgicale.
FUNCK- BRENTANO . .	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD . . .	Parasitologie.

MM.

GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS . . .	Anatomie pathologique.
DE GENNES . . .	Pathologie médicale.
LACOMME . . .	Obstétrique.
LANTUÉJOUL . .	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY . . .	Pharmacologie.
MARCHAL . . .	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX . . .	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET . . .	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . .	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER . .	Pathologie chirurgicale.

MM.

HUGUENIN . . .	Anatomie pathologique.
LE LORIER . . .	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
PIEDELIEVRE . .	Médecine légale.
VAUDESCAL . . .	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . . .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		GATELLIER	
CHEVALLIER . . .		de GAUDART	
LAROCHE (Guy) . .		d'ALLAINES . . .	
MOREAU.. . . .		MOULONGUET . . .	
SÉZARY...		MOURE.	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT. agrégé.	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.



Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MES FUTURS BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES AUBERTIN

Professeur de Thérapeutique à la Faculté
Médecin honoraire des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

Qui, après nous avoir fait profiter de son expérience et de son enseignement clinique durant l'année où nous fûmes son élève, a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance et de notre dévouement.

A MON MAÎTRE MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE LAMY

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

L'inspirateur de ce travail. Nous quittons à regret l'enseignement et garderons toujours le souvenir du Maître qui, nous faisant découvrir et aimer la Pédiatrie, nous a guidé avec la plus grande bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MON MAITRE MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN

Médecin honoraire des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

*Auprès de qui nous avons
toujours trouvé l'accueil et
les conseils les plus paternels.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILBERT

MONSIEUR LE DOCTEUR LEMELAND (*in mémoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSENBACH

MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

MONSIEUR LE DOCTEUR DEGOS

MONSIEUR LE DOCTEUR LAMY

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGOIRE (*in mémoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR CADENAT

MONSIEUR LE DOCTEUR HERSCHER

A MADemoisELLE LE DoctEUR JAMMET

A MoNsIEUR LE DoctEUR MARCEL MIGNON

A MoNsIEUR LE DoctEUR BOUSSER

Médecin de l'Hôpital Bichat

INTRODUCTION

Il est des affections différentes qui touchent les unes le vecteur des éléments figurés du sang, d'autres ces éléments eux-mêmes ainsi que leur tissu formateur, la moelle osseuse, dont les modifications sont en général parallèles à celles du sang, et qui s'accompagnent d'altérations osseuses.

Le tissu osseux n'a pas que de simples rapports de continuité avec le tissu hématopoïétique. Il existe également une communauté d'origine entre les cellules hématopoïétiques et ostéoformatrices, elles dérivent toutes du tissu mésenchymateux. Cette contiguité et cette communauté d'origine des deux tissus permettent d'expliquer le retentissement de l'un sur l'autre au cours d'un certain nombre de syndromes hémato-logiques.

Nous nous proposons dans ce travail de grouper des affections sanguines très différentes les unes des autres par leur étiologie; pouvant être constitutionnelles ou acquises, survenant chez l'enfant ou l'adulte; par leur aspect clinique, par la gravité de leur pronostic mais qui toutes peuvent retentir sur le tissu osseux, le modifier, le déformer.

Nous étudierons successivement les altérations osseuses que l'on peut rencontrer au cours :

de l'hémophilie,
des anémies,

des myélomes multiples,
des leucémies,
des myéloses et myélomatoses diffuses,

passant rapidement sur l'étude clinique pour décrire
plus spécialement l'aspect morphologique de ces alté-
rations.

HÉMOPHILIE

Les manifestations articulaires de l'hémophilie ont été décrites pour la première fois par KOENIG en 1892. Depuis cette date beaucoup de cliniciens se sont attachés à en préciser les aspects.

Dans l'ensemble, les observations concordent sur de nombreux points. Survenant chez les grands hémophiles chez lesquels le temps de coagulation est très retardé, atteignant avec prédominance certaines articulations, genoux, tibio-tarsienne, épaule, PETERSEN déclare fréquente l'atteinte de la coxofémorale, W.-M. FIROR et B. WOODHALL insistent sur l'atteinte des petites jointures.

Il ne semble pas qu'elles surviennent de façon spontanée mais qu'un traumatisme même minime intervienne pour les provoquer. La récurrence est habituelle au niveau des mêmes articulations et l'atteinte élective ou tout au moins prédominante de l'une ou l'autre des articulations chez le même sujet.

La symptomatologie fonctionnelle est faite tout entière de douleurs et d'impotence. Objectivement on constate une tuméfaction locale accompagnée ou non d'une ecchymose et à un stade plus tardif une ankylose partielle avec atrophie musculaire. Toute la symptomatologie clinique très documentée reste dans le cadre de la description donnée par KOENIG qui distingue dans cette maladie trois phases :

1. le stade de la première hémorragie : hémarthrose hémophilique.

2. le stade de l'inflammation ou panarthrite hémophilique.

3. le stade régressif où apparaissent les déformations articulaires.

Il considère que : après des rechutes successives l'hémarthrose conduit à l'arthrite déformante et à l'ankylose, évolution naturelle des arthrites abandonnées à elles-mêmes.

Cependant des travaux nombreux, et en particulier ceux de P.-E. WEIL sur le traitement de l'hémophilie ont modifié le pronostic de cette affection. La terminaison par ankylose que KOENIG considérait comme inévitable n'est plus fatale et la malade récupérera toujours une mobilité plus ou moins étendue.

Les lésions articulaires.

Malgré la fréquence de ces accidents articulaires chez les hémophiles, il ne semble pas que l'accord soit fait ni sur la nature exacte des altérations anatomiques qui en résultent ni sur la symptomatologie radiologique qui les traduit.

La plupart des traités se bornent à des descriptions des plus brèves signalant seulement l'élargissement possible de l'interligne articulaire ou la décalcification de l'os. D'autres auteurs décrivent l'existence d'une ombre nette dessinant les culs-de-sac et qu'ils attribuent à une infiltration de la synoviale et des villosités qui ont proliféré à son niveau par le pigment ferrique.

L'arthropathie hémophilique semblerait ainsi se résumer en une hémorragie intracapsulaire. Certaines observations anatomiques dues en particulier à FREUND, à REINECKE et à WOHLWILL ont montré que dans certains cas au moins des hémorragies s'étaient produites sous le périoste et dans le tissu spongieux des épiphyses. L'aspect radiologique montrerait trois phases dans l'évolution :

1. une période de raréfaction osseuse;
2. une fragmentation et des érosions osseuses : la lésion la plus caractéristique étant étudiée au niveau du genou y montre l'élargissement et l'approfondissement de la gorge intercondylienne.
3. une période de reconstruction. Les pertes de substances osseuses et cartilagineuses se cicatrisant, sous l'influence de la sclérose les os se déforment, s'atrophient. Les réactions sous périostiques donnent naissance à des exostoses marginales.

En 1932 une observation de M. Paul CHEVALLIER accompagnée de radiographie rapporte le cas d'un malade hémophile reconnu dans l'enfance présentant des arthropathies ayant atteint toutes les articulations mais d'un type un peu spécial. Evoluant par poussées, chaque poussée est uniarticulaire et l'atteinte d'une nouvelle articulation dégage la précédente.

Les articulations intermédiaires : genou, coude, tibio-tarsienne sont lésées. Ces atteintes se traduisent cliniquement par une limitation des mouvements : les coudes ne peuvent s'étendre, les genoux sont un peu déformés. Il n'existe pas de luxation.

Radiologiquement on constate :

- des déformations épiphysaires,
- une modification des surfaces articulaires,
- une structure osseuse modifiée,
- des ostéomes juxta articulaires.

Les diaphyses sont généralement normales, cependant la partie inférieure de la diaphyse fémorale droite est plus volumineuse ainsi que le tibia, les différences ne dépendant pas de ce que le malade est droitier, car la main et la hanche ne sont pas plus gros à gauche et c'est le calcanéum gauche qui est plus volumineux que le droit.

Les épiphyses qui forment les articulations des genoux, des coudes, des tibio-tarsiennes sont très altérées. Elles sont aplaties, souvent elles n'apparaissent que tassées, parfois effondrées comme les cupules radiales. Elles sont en même temps élargies, exubérantes. L'hypertrophie est plus forte à droite qu'à gauche. Dans l'ensemble les déformations appartiennent au type « par tassement », mais l'influence du poids est certainement accessoire : les genoux sont plus atteints que les chevilles, les coudes sont touchés alors que les hanches et le rachis sont indemnes.

Les courbures des surfaces articulaires sont très modifiées. Les condyles fémoraux affectant une forme en champignon, l'astragale est aplati à droite. Les contours des surfaces articulaires sont tantôt flous (genou et coude droits), tantôt soulignés mais irrégulièrement par un liséré foncé qui contraste avec la décalcification sous-jacente (genou et cheville gauche). La forme des interlignes est modifiée comme les surfaces articulaires des épiphyses. La largeur des interlignes est très diminuée, la densité de leurs ombres est accrue.

Les contours diaphysaires sont normaux ainsi que les canaux médullaires. L'architecture des épiphyses n'est pas bouleversée, les travées ont leur orientation normale. Mais la structure et la densité osseuse sont très modifiées :

au niveau de l'épicondyle et de l'épitrochlée gauches de la tête des péronés on observe une décalcification homogène. Le condyle fémoral externe droit présente des raréfactions en aires localisées. Des aspects en géodes bordées sont visibles au niveau du plateau tibial gauche alors qu'à droite les géodes ne sont pas bordées.

Contrastant avec la décalcification existent des condensations marginales au niveau de la malléole externe, du condyle fémoral interne gauche et des condensations en zones étalées (condyle fémoral droit et rotule). A la périphérie de certains segments s'implantent des ostéophytes (genoux, coudes, chevilles). En outre, autour des articulations surtout celles des coudes existent des calcifications ou des ostéomes libres ou très pédiculés.

Ainsi cette observation montre à côté des modifications osseuses dues à l'hémarthrose des lésions attribuables à l'existence d'hémorragies périarticulaires.

Récemment, M. Maurice LAMY a publié une double observation relevée chez deux jumeaux dizygotes qui permet de préciser à la fois le siège et l'aspect radiologique des lésions dites articulaires.

Observation I.

Roger B..., 21 ans, vient nous consulter pour la première fois en 1935, pour des douleurs articulaires datant d'une quinzaine d'années. C'est un hémophile confirmé

chez lequel la maladie a été reconnue à l'âge de 5 ans. A cette époque, il a commencé à souffrir d'hémorragies dentaires, nasales, vésicales et intestinales. En outre, à l'occasion de traumatismes minimes, des hématomes se sont développés qui, en plusieurs occasions ont revêtu un volume important et ont imposé une immobilité prolongée.

Ce qui domine toutefois dans l'histoire du malade c'est l'existence d'arthropathies. Dès l'âge de 5 ans, Roger B... a souffert de douleurs articulaires localisées aux genoux, aux coudes et aux chevilles. L'épaule droite a été atteinte, elle aussi, mais plus rarement.

A chaque crise, on a constaté une augmentation de volume de l'articulation touchée; la douleur était assez vive pour immobiliser complètement le membre et rendre impossible tout mouvement. Il n'a jamais existé aucune modification des téguments et la température est toujours demeurée au voisinage de la normale.

Ces manifestations articulaires se sont reproduites avec une fréquence extrême, mais à une cadence irrégulière. La dernière crise est survenue 15 jours environ avant la première consultation : il s'est agi d'une localisation tibio-tarsienne droite.

L'examen révèle une ankylose partielle du coude droit dont l'extension est limitée et dont la flexion ne dépasse pas l'angle droit. Mêmes constatations du côté gauche. L'extension des genoux est normale, mais leur flexion est impossible au delà de 90°. Les chevilles ont des mouvements normaux.

Examens radiographiques. — 1° Altérations osseuses importantes du squelette femorotibial caractérisées à droite par une large géode creusée sous l'épine tibiale antéro-externe, sans atteinte de l'interligne articulaire qui est régulier, et du côté gauche par l'existence d'encoches sur les deux rebords du plateau tibial avec un aspect irrégulier des surfaces articulaires. A gauche, l'espace intercondylien a perdu la régularité de ses contours; sous l'épine tibiale on retrouve dans le tissu spongieux de la tubérosité tibiale des zones de raréfaction ébauchant l'aspect géodique du côté opposé (fig. 1-2).



FIG. 1. — *A droite*, l'espace intercondylien est élargi et a perdu la régularité de ses contours. Dans l'épiphyse tibiale, large zone de raréfaction osseuse.

A gauche, présence d'encoches sur le rebord du plat au tibial. Aspect irrégulier des surfaces articulaires.



FIG. 2. — Présence d'encoches donnant au rebord condylien un aspect irrégulier. Ostéophytes insérés sur les condyles fémoraux.

2° *Coudes*. — Peu de modifications de l'article. La cupule radiale gauche est aplatie et un peu exubérante sur son bord externe; le rebord interne de la grande cavité sigmoïde du cubitus est irrégulier. On note en outre, au niveau de la tubérosité bicipitale d'un des radius une zone ovalaire géodique.

3° *Epaules*. — Large géode occupant le trochiter droit.

Examens de laboratoire. — Temps de saignement : 3 minutes. Temps de coagulation : 2 heures 1/2.

Numération globulaire : hématies : 4.970.000. Hémoglobine : 90 %. Valeur globulaire : 0,9. Leucocytes : 6.500. Polynucléaires neutrophiles : 65 %. Polynucléaires éosinophiles : 2. Monocytes : 3. Grands lymphocytes (moyens mono) : 28. Petits lymphocytes : 1. Plasmo-cyte : 1.

Entre 1935 et 1941, Roger B... a continué à souffrir d'accidents articulaires récidivants. Nous l'avons examiné à plusieurs reprises et fait des constatations sensiblement identiques. En 1939, s'est produit un gros hématome de l'auriculaire gauche, consécutif à un traumatisme.

Nous faisons un nouvel examen du malade le 29 octobre 1941. Il nous signale qu'un mois auparavant il a souffert d'hémorragies intestinales, survenues spontanément sans traumatisme. Depuis plus d'un an, il souffre tous les mois de douleurs localisées aux genoux et aux chevilles; il existe à ce moment un gonflement local extrêmement net. La douleur et l'impotence fonctionnelle imposent un séjour au lit pendant une semaine environ.

Le coude droit a un aspect normal, il n'existe pas d'atrophie musculaire. L'avant-bras ne peut être étendu complètement sur le bras. L'extension est encore plus limitée et ne dépasse pas l'angle droit.

A gauche, il n'existe pas d'atrophie musculaire ni de déformation ostéo-articulaire. L'extension et la flexion sont limitées au même degré que du côté symétrique.

Le genou droit est volumineux, il n'existe pas d'hydarthrose et la rotule est mobile. Les muscles antérieurs de la cuisse sont atrophiés, surtout au voisinage de leur insertion inférieure. L'extension complète de la jambe

sur la cuisse est possible mais la flexion ne peut pas dépasser l'angle droit.

A gauche l'aspect est comparable, on note une atrophie des muscles de la cuisse. La rotule est fixée, l'extension est normale la flexion ne dépasse pas 60°.

L'articulation tibo-tarsienne droite est tuméfiée, surtout sur sa face externe et l'on note une légère diminution dans les mouvements de flexion et d'extension du pied sur la jambe. A gauche, l'aspect est sensiblement normal mais il existe une légère diminution de la flexion et de l'extension. Les poignets sont normaux, les articulations scapulo-humérales normales elles aussi. Il n'existe pas d'atrophie musculaire et les mouvements ne sont pas limités. Le reste de l'examen clinique ne décèle rien de particulier.

Examens radiographiques : Images identiques à celles des clichés précédents.

Mesure du temps de coagulation : Début de la coagulation au bout d'une heure. Coagulation complète en 2 h. 30. Rétraction faible, émiettement du caillot.

Observation II.

Henri B..., frère du jumeau précédent, est examiné par nous, pour la première fois, au mois de novembre 1937, à l'âge de 23 ans. Il s'agit de jumeaux dizygotes. Il est hémophile lui aussi et c'est chez lui du reste que la maladie a été reconnue d'abord. Alors qu'il avait 4 ans 1/2 il reçut une blessure au menton qui occasionna une hémorragie très abondante et exigea son hospitalisation. Depuis cette date il a souffert à de multiples reprises d'accidents hémorragiques.

A l'âge de 9 ans, un traumatisme important de la cuisse détermina la production d'un hématome considérable qui mit trois semaines à se résorber. Depuis, il a souffert d'un certain nombre d'accidents qui n'ont pas revêtu un caractère d'extrême gravité. Cependant à l'âge de 22 ans, à la suite d'une chute, une hématurie s'est produite et

un hématome de la région lombaire s'est développé. Henri B... a souffert, lui aussi, à de nombreuses reprises d'arthropathies. Dès l'âge de 5 ans on a constaté un gonflement des deux genoux qui a imposé un alitement prolongé.

Depuis ce moment, les genoux ont souvent été le siège de douleurs et de gonflement; d'autres articulations ont été touchées elles aussi, en particulier les coudes et les chevilles. A chaque accès, on pouvait constater un gonflement articulaire et il survenait des douleurs extrêmement violentes et une impotence complète. La durée des crises était variable, tantôt d'une seule journée, tantôt de 15 jours et le plus souvent de 5 jours seulement. Il semble que ces accidents aient été provoqués par un traumatisme léger. Depuis plusieurs années la fréquence des crises a diminué. Les accidents qui survenaient au moins deux fois par mois sont actuellement beaucoup plus rares et éclatent environ quatre ou cinq fois par an.

L'examen révèle une limitation des mouvements du genou droit avec atrophie musculaire du quadriceps. Les mouvements des coudes sont légèrement limités et il existe une atrophie discrète portant sur les masses musculaires des bras et des avant-bras.

Examens radiographiques :

1° *Genoux.* — Raréfactions osseuses du tissu spongieux formant des géodes centrales dans les condyles fémoraux et dans une épiphyse tibiale. Irrégularité des surfaces articulaires. Encoches sur les bords des plateaux tibiaux.

En outre, lamelle calcifiée au devant de la diaphyse fémorale droite et opacité floue dans les muscles de la face antérieure de la cuisse, séquelles d'hémorragies sous-périostées et intra-musculaires (fig. 5).

2° *Coudes.* — Déformation des surfaces articulaires avec tassement et écrasement des cupules radiales et de la cavité sigmoïde du cubitus qui paraît enfoncée par la pression du condyle fémoral (fig. 3).

3° *Épaules.* — A l'épaule gauche : présence de 3 zones de raréfaction osseuse d'aspect géodique dans la tête humérale et le trachiter (fig. 4).

Au mois de décembre 1939, Henri B... est atteint d'une épistaxis qui débute spontanément la nuit, sans aucun choc. Cette hémorragie se poursuit pendant 8 jours et détermine une anémie tellement grave qu'elle confine au coma. Un médecin appelé à ce moment fait une série d'injections de sang sous la peau et à la suite de cette thérapeutique, l'hémorragie nasale s'arrête. Guérison complète en 6 semaines.

Depuis cette date, le malade a souffert à plusieurs reprises d'hématomes d'origine traumatique. Souvent il continue à se plaindre de douleurs articulaires. Les genoux sont touchés le plus souvent, puis viennent les coudes et les chevilles. La douleur et l'impotence qui résultent de ces hémorragies imposent à chaque crise le séjour au lit pendant une durée de 2 à 15 jours. Au moment des accès, les articulations sont très tuméfiées.

Examen (29 octobre 1941). — On constate à la jambe droite la trace d'un hématome survenu il y a plusieurs mois. La jambe droite est un peu plus volumineuse que la gauche, les téguments sont un peu tendus. Il existe une légère teinte cyanotique. Les articulations tibio-tarsiennes ne sont pas déformées et leurs mouvements ne sont pas limités.

Le genou droit est volumineux, la flexion de la jambe est extrêmement limitée et ne dépasse pas 30°. Il existe une atrophie notable du quadriceps, surtout au voisinage de son insertion inférieure. Le genou gauche est tuméfié lui aussi. La rotule est plus mobile que du côté droit et la flexion atteint l'angle droit.

Il existe une atrophie des muscles de la cuisse qui est plus marquée encore qu'à droite.

Le coude droit n'est pas modifié dans son aspect extérieur, il n'existe pas d'atrophie musculaire mais l'extension complète est impossible; la flexion dépasse légèrement l'angle droit. Mêmes constatations à gauche; il existe une légère atrophie des muscles du bras et de l'avant-bras.

Rien à signaler à la hauteur des autres articulations.

Mesure du temps de coagulation : début au bout de 2 h. 15. Coagulation complète dans un premier tube en



FIG. 3. — *A droite* : la cupule radiale est aplatie.
A gauche : écrasement de la cavité sigmoïde du cubitus et de la tête radiale,



FIG. 4. — Présence de cavités géodiques dans le tissu spongieux de l'épiphyse humérale.

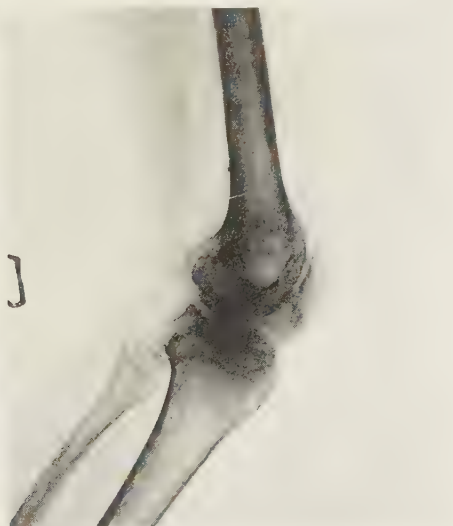


FIG. 5. — Épaississement périosté. Lamelle calcifiée au devant de la diaphyse fémorale.

3 h. 55, dans un deuxième en 6 heures; coagulation plasmatique, faible rétraction du caillot.

En étudiant les antécédents, on note qu'un oncle maternel de nos deux malades était hémophile lui aussi; il est mort à l'âge de 16 ans d'une épistaxis. Un cousin germain de cet oncle est mort, à 42 ans, d'hémorragie. Les détails de l'arbre généalogique montrent qu'ici comme ailleurs, l'hémophilie s'est transmise comme une tare récessive liée au chromosome sexuel.

Ces deux observations de M. Maurice LAMY montrent que l'hémorragie locale est susceptible d'entraîner des désordres extrêmement graves qui s'expriment sur les radiographies d'une façon fort explicite. Bien qu'il insiste sur le fait qu'il ne s'agit pas là d'images constantes et que chez un certain nombre d'enfants qui avaient souffert d'arthropathies relativement récentes il n'ait pas décelé de modifications importantes des images radiologiques, ici, les hémorragies répétées au même point ont produit des désordres assez graves pour se révéler avec netteté sur les films.

Ces lésions sont de quatre ordres différents :

- a) des irrégularités des surfaces articulaires,
- b) des déformations épiphysaires,
- c) des géodes du tissu spongieux,
- d) des épaissements et des désordres sous-périostés.

a) L'irrégularité des surfaces articulaires est particulièrement frappante à la hauteur des genoux. On remarque au niveau des deux radiographies (fig. 1-2) que les condyles fémoraux ont perdu la régularité de leurs contours. Ils sont érodés, inégaux. La gorge intercondylienne a subi un élargissement considérable. Entre des condyles plus étroits, elle est plus profonde. Ses bords venant presque au contact du cartilage de

conjugaison ont cet aspect irrégulier, érodé sur lequel PETERSEN, LOHR, FREUND, SCAGLIETTI puis M. LANCE ont déjà attiré l'attention. De larges ostéophyses s'insèrent sur les condyles surtout visibles sur les radiographies de profil. Sur le rebord des plateaux tibiaux existent des encoches qui déchiquent le contour des surfaces articulaires.

b) La déformation globale des épiphyses osseuses est particulièrement marquée à la hauteur des coudes. Chez les deux malades les cupules radiales sont aplaties, élargies dans le sens transversal. Chez l'un d'eux on note une sorte de tassement, d'écrasement de la cavité sigmoïde du cubitus. La cupule radiale et la cavité sigmoïde semblent enfoncées par la pression du condyle huméral.

c) Les zones de raréfaction osseuse du tissu spongieux occupent les épiphyses tibiales, fémorales, radiales, humérales. Certaines de ces zones décalcifiées, en particulier au niveau des genoux (fig. 1-2) ont des limites irrégulières; d'autres, plus nombreuses ont un contour très net, formé d'une ligne opaque, limitant une géode à l'intérieur de laquelle la trabéculatation osseuse a disparu. Cet aspect est particulièrement net chez l'un des deux malades à la hauteur du tibia (fig. 2) chez l'autre au niveau de la tête humérale (fig. 4).

d) Enfin il existe sur deux des radiographies un épaississement périosté et sur l'un des films une véritable lamelle calcifiée qui remonte au devant de la diaphyse fémorale (fig. 5).

En résumé, il semble bien que l'arthropathie hémophilique ne doive pas être considérée comme une simple hémorragie à l'intérieur de la capsule mais également périarticulaire.

Si certaines images radiologiques ne peuvent être tenues pour caractéristiques en particulier : la double tendance atrophique et hypertrophique commune a beaucoup d'arthrites déformantes, la déformation des épiphyses qui semble traduire un phénomène d'ostéomalacie locale, il n'en est pas de même des autres images :

les géodes du tissu spongieux,

l'épaississement et les désordres sous-périostés notamment les lamelles opaques qui siègent au devant de la diaphyse.

Ces lésions traduisent l'existence d'un processus hémorragique diffus sous-périosté et intra-osseux.

ANÉMIE

A côté des érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né :

- œdème fœto placentaire type Schridde,
- ictère grave familial,
- anémie grave du nouveau-né,

il convient de décrire un autre groupe nosologique rencontré lui aussi dans l'enfance et qui englobe trois grandes maladies :

- l'anémie érythroblastique de COOLEY,
- l'anémie à hématies falciformes,
- la maladie hémolytique.

Différant les unes des autres par leur symptomologie clinique et hématologique, par leur évolution, ces trois maladies relèvent d'une pathologie commune : elle sont liées à une anomalie constitutionnelle familiale et héréditaire du globule rouge. A la destruction rapide, prématurée de cette hématie malformée anormalement fragile, l'organisme obvie par une érythroblastose compensatrice.

Cette érythroblastose caractérisée par une hyperplasie du système érythropoïétique peut intéresser un grand nombre d'organes : la moelle osseuse en premier lieu. Cette suractivité de la moelle osseuse destinée à compenser la destruction exagérée des globules rouges fragiles parce qu'anormaux entraîne des malformations squelettiques de types divers mais de caractères bien spéciaux. Ces malformations ne sont connues jusqu'ici que dans ces trois maladies.

Anémie érythroblastique.

L'anémie infantile érythroblastique a été étudiée pour la première fois en 1925 par le médecin américain COOLEY chez des enfants grecs, italiens, syriens, nés en Amérique du Nord. Depuis, elle a été bien étudiée en Europe et surtout en Grèce par CAMINOPETROS. En France, deux cas seulement ont été publiés.

Son entité morbide est maintenant bien établie et basée sur les caractères suivants :

— Anémie avec passage et persistance dans le sang périphérique d'érythroblastes éléments cellulaires nucléés, à protoplasma basophile et abondant.

— Augmentation de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

— faciès mongolique des malades avec déformation des os du crâne et de la face.

— Observation à l'examen radiologique du squelette d'altérations osseuses de caractère spécial.

— Enfin apparition exclusive de la maladie chez les enfants dont les parents sont grecs, italiens ou syriens.

Les déformations des os du crâne et de la face et l'observation radiologique des altérations osseuses ne sont que des caractères particuliers qui n'apparaissent que secondairement après la présence des érythroblastes et l'augmentation de la résistance globulaire.

Les déformations des os du crâne et de la face accompagnent le faciès mongolien et se caractérisent par :

— une saillie des os du front, des pommettes et des os malaïres;

— affaissement de la racine du nez;

— élargissement très prononcé de la mâchoire supérieure spécialement à sa partie inférieure de sorte que les lèvres sont écartées, laissant à découvert les dents antérieures. Ces déformations jointes à l'œil mongolique : repli de la paupière supérieure et obliquité de la fente palpébrale donnent aux malades une physionomie ressemblant à celle des mongols, en différenciant pas son asymétrie.

L'examen radiologique du squelette révèle des lésions osseuses intéressant le tissu osseux compact aussi bien que la substance médullaire. Dans l'ensemble ce sont les lésions de la médullaire qui sont le plus caractéristiques.

Les travées de la moelle sont épaissies et forment dans toute l'étendue de la cavité médullaire un réseau dont les mailles sont de formes irrégulières et de dimensions inégales. Ces altérations d'ostéoporose sont plus apparentes aux os du bassin, de l'épaule, aux métatarsiens, métacarpiens, aux phalanges et aux doigts. Au niveau des os longs il faut noter surtout l'élargissement de la cavité médullaire, la substance compacte de l'os qui normalement est très épaisse à la diaphyse et prend une forme en sablier devient ici mince, presque rectiligne de sorte que la lumière de l'os apparaît cylindrique.

Mais les altérations osseuses les plus caractéristiques de l'anémie érythroblastique sont observées sur les os du crâne où le processus ostéoporotique prend un type vraiment particulier. L'examen radiographique des os du crâne des malades permet de distinguer plusieurs variétés de lésions suivant leur localisation et leur degré.

A la radiographie du crâne de profil on constate :

a) Dans une première variété : un épaississement peu marqué de la diploé de la voûte du crâne et de la face. Cette lésion est accompagnée d'altérations d'un type tout à fait particulier consistant en petites excavations circulaires des os de la calotte crânienne, ayant la forme d'empreintes digitales, de dimensions égales, accolées les unes aux autres et formant un réseau étendu. Ces lésions se rencontrent en grande proportion dans une forme spéciale de l'anémie érythroblastique avec faciès mongolien incomplet : l'anémie des géophages;

b) Dans une seconde variété on constate un épaississement poreux de la diploé intéressant tantôt un os, tantôt plusieurs os de la voûte ou de la face. L'épaississement intéresse d'abord les os frontaux puis les pariétaux;

c) Enfin une troisième variété où les altérations sont plus importantes et consistent en un épaississement poreux diffus de la diploé des os de la voûte et des os de la face. L'épaississement plus accentué au milieu de l'os va en décroissant vers les sutures de sorte qu'à la radiographie de profil on constate deux bosses séparées correspondant à l'os frontal et au pariétal (image en dos de chameau). Dans plusieurs cas avec ostéoporose avancée on observe tout le long de la suture fronto-pariétale une bande de tissu compact en même temps qu'un épaississement de la table interne de l'os sur toute l'étendue de la cavité crânienne. Cette hyperplasie du tissu compact compense le grand développement de la diploé. En plus de l'épaississement de la table interne de l'os on peut observer la formation de fines travées rayonnantes de la base vers la périphérie, constituées de tissu osseux compact et qui semblent traverser la table externe de la diploé tantôt au niveau

de l'occipital, du pariétal ou du frontal donnant l'aspect radiologique : en poils de brosse.

Dans ces cas, il existe en même temps une augmentation considérable des os de la face et de la mâchoire supérieure. Enfin il n'y a jamais d'altération de la selle turcique, pas de lésions articulaires et le périoste est toujours intact.

Dans quelques cas pourtant les lésions osseuses du crâne font défaut même à un stade avancé de la maladie, d'autre fois elles apparaissent après les autres lésions du squelette.

Des examens anatomiques post-mortem pratiqués en particulier par COOLEY, WHIPPLE, KOCK et SHAPIRO dans des cas d'anémie érythroblastique avec lésions osseuses visibles à la radiographie ont montré :

— une surface osseuse crânienne de couleur rouge violacé, la surface convexe du pariétal avait dans un cas de KOCK et SHAPIRO une apparence spongieuse due à ce que la moelle rouge était visible à travers la très fine table externe de l'os, extrêmement mince, les formations en poils de brosse apparaissant comme des pointes osseuses;

— à la coupe la voûte crânienne est très épaisse, les zones de moelle rouge alternent avec les travées osseuses disposées d'une façon radiale et qui semblent remplacer la moelle épuisée.

Ces os plats présentent des altérations semblables, les os longs des membres sont normaux dans leurs dimensions mais la couche corticale est très amincie.

A l'examen microscopique GRAHAM et COOLEY notèrent entre les deux zones corticales du crâne un réseau anastomotique de larges travées osseuses entre lesquelles se trouve emprisonnée la moelle. Tous les auteurs sont d'accord pour trouver un hyperplasie

médullaire important avec présence d'érythroblastes, de cellules jeunes indifférenciées, de nombreux myélocytes et polynucléaires éosinophiles, de mégacaryocytes, l'hyperactivité médullaire s'étendant jusque sous le périoste, la table externe de l'os ayant pratiquement disparu.

Enfin il est fréquent de trouver des phagocytes contenant de nombreux grains de pigment donnant ou non une réaction ferrique.

Anémie à hématies falciformes.

Cette anémie très particulière n'a jamais été décrite que chez les nègres d'abord par HERRICK en 1910 puis étudiée surtout par SYDENSTRICKER.

Les nègres ont en effet des hématies qui, dans certaines conditions peuvent prendre un aspect falciforme. Cette transformation peut demeurer latente. Mais les hématies en voie de transformation falciforme sont particulièrement sensibles aux actions hémolytiques, d'où la fréquence des anémies chez ces sujets.

Les principaux caractères en sont :

— développement très lent, le début pouvant remonter à l'enfance, l'évolution étant semée de rechutes et d'améliorations;

— la pâleur des muqueuses avec teinte jaune des sclérotiques;

— absence de splénomégalie;

— des douleurs dans les extrémités, les articulations, les muscles apparaissant sous forme d'accès dou-

loureux correspondant aux paroxysmes de température et de déglobulisation;

— l'anémie et la présence d'hématies falciformes dans le sang circulaire;

— des altérations squelettiques semblables à celles de la maladie de COOLEY.

Ces modifications atteignent à la fois le crâne, les os longs. Elles se caractérisent à l'examen radiographique par :

— l'aspect de crâne en tour : augmentation dans le sens vertical, diminution correspondante du diamètre antéro-postérieur, aplatissement de l'os frontal;

— l'augmentation de l'épaisseur de la diploé dans toutes les zones, l'absence presque complète de la table externe, l'amincissement de la table interne de l'os. Il y a un élargissement de la cavité médullaire qui semble traversée par de minces colonnes osseuses disposées d'une façon radiée. Cette trabéculatation radiée donne l'impression de cheveux en brosse. Elle est très importante au niveau du frontal et de l'occipital, étant épaisse sur le sommet, plus mince sur les côtés et s'arrêtant au niveau des sutures longitudinale supérieure et frontopariétale où la cavité médullaire est absente et remplacée par de l'os compact.

L'examen radiologique des os longs montre un amincissement du cortex et une trabéculatation irrégulière et diffuse de la cavité médullaire plus marquée près des extrémités.

Maladie hémolytique.

Cette maladie est liée comme les précédentes à une anomalie du globule rouge. La réaction érythroblastique de la moelle y est plus modérée. Aussi les altérations squelettiques sont elles moins diffuses et plus rares que dans les deux maladies étudiées précédemment.

Maladie de début précoce, d'évolution prolongée elle se caractérise essentiellement par :

- une splénomégalie volumineuse,
- un ictère avec urobilinurie, élévation de la bilirubinémie,
- une anémie avec augmentation des réticulocytes,
- une diminution de la cholestérolémie,
- un abaissement de la résistance globulaire vis-à-vis des solutions hypotoniques de chlorure de sodium,
- une réaction érythroblastique de la moelle osseuse,
- dans un certain nombre de cas la présence d'altérations squelettiques.

Ces altérations peuvent atteindre tout le système osseux, les os plats ainsi que les os longs. Les parties où on peut le mieux les apprécier sont : le crâne, les os de la main et du pied. Elles sont d'intensité différente suivant la période plus ou moins avancée de la maladie.

Elles peuvent être uniquement localisées à l'extrémité céphalique atteignant à la fois le crâne et la face. Plusieurs observations en ont été rapportées par

Robert DEBRÉ, Maurice LAMY et leurs collaborateurs notamment chez deux jumeaux atteints d'ictère hémolytique congénital, affection dont l'ictère n'est qu'un signe accessoire et inconstant et qu'ils préférèrent nommer maladie hémolytique.

Identiques chez les deux enfants les altérations leur donnent un aspect saisissant :

— le crâne est déformé : volumineux dans son ensemble il est du type brachycéphale, allongé dans le sens vertical, raccourci dans le sens antéropostérieur. Il existe une saillie des temporaux et des pariétaux perceptible à la palpation;

— le front est haut, tombant verticalement. On note l'absence de la saillie normale de l'arcade orbitaire.

— la face est large, arrondie, aplatie. Les pommettes sont saillantes;

— les yeux sont écartés, l'ouverture des paupières étroite, allongée mais horizontale, légèrement bridée en dedans sans qu'il existe d'épicanthus véritable.

Cet aspect rappelle le faciès mongolien.

A la hauteur des étages moyens et inférieurs de la face : les apophyses palatines des maxillaires supérieurs se réunissent sur la ligne médiane en formant un angle fermé. La voûte palatine est ogivale et le rebord alvéolaire au lieu d'être horizontal dessine une courbe à concavité inférieure empêchant toute articulation entre les dents du maxillaire supérieur et celles du maxillaire inférieur qui présente un certain degré de prognathisme.

L'examen radiographique du crâne montre de la façon la plus nette ces déformations.

On note :

— la brachycéphalie et l'aspect de crâne en tour : frontal très droit, bregma très élevé. Il ne s'agit pas

d'une oxycéphalie vraie car les principaux éléments du syndrome radiologique de l'oxycéphalie font défaut : disparition ou réduction des sinus sphénoïdal et frontaux, présence d'impressions digitiformes et enfin enfoncement de haut en bas du corps du sphénoïde.

Il existe une hyperostose considérable de la voûte (os frontal et pariétaux), un épaissement de la diploé :

a) La table externe de l'os amincie apparaît comme transpercée de minces spicules. Cette disposition rayonnante du calcium réalise l'aspect très particulier que nous avons vu dans l'anémie de COOLEY : image spéciale dite « en poils de brosse » ;

b) la médullaire est élargie.

D'autres auteurs ont signalé des modifications dans l'architecture osseuse des métacarpiens, des métatarsiens, du rachis et au niveau des os longs avec développement de stries perpendiculaires à leur grand axe.

En particulier MAMERTO ACUNA (de Buenos-Ayres) qui rapporte plusieurs cas de malades atteints de maladie hémolytique. Chez eux il a étudié l'évolution des altérations dans le temps et sous l'influence de l'extirpation de la rate.

Chez certains de ces malades il constate des altérations uniquement au niveau du crâne.

- diploé élargie avec tables amincies,
- élargissement de la médullaire,
- aspect de stries radiées donnant au crâne l'apparence en « poils de brosse ».

Chez d'autres en plus des altérations céphaliques : anomalies des os longs se caractérisant par :

- une trabéculatation irrégulière, une médullaire élargie, une corticale amincie qui en certains endroits semble à peine perceptible, les altérations sont très

nettes au niveau des métacarpiens, des métatarsiens, des phalanges;

— au niveau des os des membres, les mailles de la trabéculatation ne se disposent pas en un réseau serré mais en mailles larges surtout au niveau des métaphyses, la diaphyse prenant un aspect transparent;

— l'os iliaque apparaît altéré : trabéculatation formant des radiations s'entrecroisant, dessinant un réseau à mailles fines en certains endroits, en d'autres endroits aspect poreux et même transparent;

— au niveau du rachis : réseau de mailles de forme irrégulière et d'aspect poreux.

Sous l'influence de la splénectomie, l'évolution des altérations est surtout nette au niveau du crâne où elle se manifeste par un élargissement progressif de la médullaire avec amincissement des tables du diploé, particulièrement de la table externe, qui apparaît traversée de ces minces spicules radiées.

Nous avons trouvé dans ces trois maladies des lésions analogues atteignant tout le système osseux, un peu différentes suivant la région explorée mais se caractérisant essentiellement par :

— l'élargissement de la médullaire,

— l'amincissement de la corticale,

— une trabéculatation anormale du tissu osseux.

Les altérations prédominent dans tous les cas sur le crâne où nous avons toujours constaté cette image spéciale dite « en poils de brosse ».

Ces anomalies s'expliquent de deux façons : d'une part la prolifération excessive des éléments de la moelle tend à écarter ou à détruire les travées osseuses et l'os réagit secondairement par une hypertrophie. Les déformations cranio-faciales s'expliquent par ce fait

que l'irrigation excessive de l'os a pour conséquence une symphyse prématurée des sutures d'où le développement du crâne en hauteur, la déformation du type oxycéphalique.

Il est possible que la gravité et la diffusion des altérations squelettiques dans ces anémies soient en rapport direct avec le degré de l'hémolyse et l'importance de la réaction compensatrice de la moelle. On conçoit ainsi le caractère diffus et la gravité de ces modifications dans l'anémie de COOLEY ou l'hypertrophie réactionnelle de la moelle atteint un degré extrême et se traduit par une érythroblastose sanguine élevée. Dans la maladie hémolytique la tare globulaire est moins grave, les hématies moins fragiles, la réaction érythroblastique plus modérée. Ainsi s'expliquent la moindre diffusion des altérations squelettiques et la rareté relative avec laquelle on les constate dans cette maladie.

MYÉLOMES MULTIPLES

Parmi les lésions prolifératives de la moelle osseuse, il n'y a guère que les cancers véritables c'est-à-dire le myélome multiple, le chlorome et le sarcome d'EWING qui s'accompagnent d'altérations osseuses.

Le myélome multiple ou myélosarcome prend naissance à partir du tissu hématopoïétique libre, auquel le tissu réticulé, point de départ du sarcome d'EWING sert normalement de cadre. C'est lui seul qui nous intéresse dans ce chapitre.

Ce n'est qu'en 1873 que RUSTIZKY étudiant certaines tumeurs de la moelle osseuse, formées aux dépens des éléments spécifiques de celle-ci leur donna le nom de tumeurs multiples.

En 1889 KAHLER en donne une remarquable description clinique. Il lui apparut que lorsqu'un malade présente :

- des déformations osseuses et de la fragilité anormale des os,
- des douleurs osseuses intenses,
- une cachexie prononcée,
- de l'albumose dans les urines : cette protéine spéciale thermolytique décrite en 1846 par BENGE JONES chez les malades présentant une affection osseuse spéciale qu'il appela « Mollities ossium fragilitas », il y a de grandes probabilités pour que l'on découvre des myélomes multiples à l'autopsie. C'est pourquoi

on donne souvent et surtout à l'étranger le nom de maladie de KAHLER aux myélomes multiples.

A ces symptômes classiques il convient d'ajouter :

— l'hyperprotidémie constituée essentiellement par une élévation du taux de la globuline du sérum.

— l'aspect radiographique typique du squelette,

— les résultats de la ponction sternale qui, par l'étude du myélogramme, permet le diagnostic de la maladie et l'identification de la variété.

Ce n'est que depuis une trentaine d'années et surtout par la pratique systématique de la ponction sternale au cours des années dernières que l'on a pu identifier histologiquement ces tumeurs dont la structure microscopique peut être variable, cette variabilité étant conditionnée par le type de la cellule médullaire qui prolifère. Ces cellules appartiennent à deux souches principales qui donneront finalement les leucocytes polynucléaires et les globules rouges du sang. Mais à côté existent également dans la moelle normale : des points lymphoïdes, des plasmocytes dont la présence a été très discutée mais semble constante.

Ces plasmocytes sont caractérisés par :

— leur forme : ovulaire ou aplatie, souvent en écaille d'huître,

— leur protoplasma basophile bleu intense outremer, étendu, homogène. Très foncé à la périphérie il laisse une zone claire autour du noyau, est parfois vacuolaire;

— leur noyau périphérique où la chromatine rassemblée en blocs est disposée en rayons de roue.

Cet aspect typique des plasmocytes n'est pas toujours réalisé au cours des myélomes multiples, il est plus souvent polymorphe, la cellule en cause ne possédant que le noyau périphérique et la zone périnucléaire

plus claire, le protoplasma et le noyau pouvant affecter toute les formes de transition entre la cellule souche et ces formes plasmacellulaires.

Suivant la morphologie des éléments cellulaires, il est possible de distinguer avec MARTIN et GUICHARD :

a) des formes histologiquement typiques qui ont une structure pure, à chaque élément hématopoiétique correspondant une variété précise de néoplasme :

— érythroblastomes rares, myélomes à myélocytes et myéloblastes plus fréquemment observés;

— des formes lymphocytaires, des plasmocytomes purs dont l'existence est actuellement bien établie;

b) des formes mixtes à constitution histologique bariolée;

— myélomes à myéloblastes et érythroblastes — myélomes à myéloblastes, myélocytes et érythroblastes constituant selon l'expression de FRAMBOESE des myélomes mixto-cellulaires;

c) des formes atypiques inclassables avec aspect anarchique des figures de mitose, figures de dégénérescence et d'évolution cellulaire atteignant les éléments de la tumeur à des stades variables de leur évolution et qui rendent les myélomes très difficiles à étiqueter.

Les myélomes se caractérisent par la multiplicité et l'éclosion simultanée de leurs foyers apparaissant sous forme de nodules en divers points du squelette.

Ils se développent au niveau des zones qui chez l'adulte sont les plus riches en substance hématopoiétique, en moelle rouge active telles que les os plats et courts, les épiphyses des os longs. La localisation la plus souvent observée est située dans les corps vertébraux, le sternum, les côtes. Puis par ordre de fréquence viennent ensuite la voûte crânienne, la partie supérieure des fémurs, les clavicules, la partie supérieure des humérus.

Les nodules multiples, contemporains naissent au centre de l'os. Lentement ils le détruisent et se substituent au tissu osseux, entraînant des phénomènes de décalcification qui sont à la base de déformations considérables du squelette. Erodant enfin la zone corticale de l'os ils apparaissent à l'extérieur sous forme de tumeurs visibles et palpables.

Cliniquement le myélome s'observe particulièrement dans le sexe masculin aux âges moyen et avancé de la vie. Il évolue lentement et insidieusement, marqué seulement par des douleurs osseuses; profondes, térébrantes, des douleurs articulaires, un amaigrissement progressif.

Ce n'est bien souvent que lorsqu'apparaissent les déformations, les fractures, les tumeurs que les malades sont examinés.

Les déformations du squelette sont des plus marquées au niveau du rachis où elles se traduisent fréquemment par une cyphose due à un affaissement, à un tassement vertébral. Elle peut se produire peu à peu ou assez brusquement. Cyphose à grand courbure, elle peut s'accroître pendant des mois, s'accompagnant d'une déformation thoracique « en bréchet ». On constate parfois un enfoncement partiel du ster-

num et cette pièce présente alors la déformation dite « en vague ».

Il en résulte des déformations considérables dans la stature du sujet : il est classique de décrire l'aspect du malade dont le menton embrasse la poitrine et dont les fausses côtes prennent point d'appui sur la crête iliaque. Il n'est pas rare que la diminution de la taille soit très importante. Des tassements pouvant atteindre vingt centimètres en deux ans ont été cités.

Les fractures spontanées sont assez rares au niveau des os longs. Elles s'observent le plus souvent au niveau des côtes, des clavicules à l'occasion d'un effort minime. On peut découvrir alors la tuméfaction osseuse dans la région fracturée ou des tuméfactions dans les parties voisines. Souvent une vertèbre envahie par le tissu myélomateux voit brusquement sa résistance diminuer. Il en résulte une fracture par tassement. Ceci explique la fréquence des accidents par compression de la moelle dans les myélomes multiples.

Les tumeurs sont assez facilement décelables à la vue et au palper. Elles sont multiples mais en nombre variable chez le même individu. Contemporaines d'apparition elles restent de petit volume et de dimension uniforme. C'est surtout au niveau du sternum, des côtes qu'on les trouve, semblant avoir une certaine prédilection pour les articulations costo-vertébrales et chondro-costales; elles peuvent donner naissance, de chaque côté de la ligne médiane, à un classique « rosaire parasternal » fait de nodules en saillie. Sur les côtes on les palpe sous forme de renflement fusiforme, véritable manchon cylindrique de la portion moyenne de l'os, ou encore de masses pédiculées sortant d'un espace intercostal.

On les rencontre encore au niveau du crâne où elles

revêtent l'allure de tuméfactions saillantes ou de trous percés comme à l'emporte-pièce dans les tables de l'os. Le doigt peut explorer le rebord osseux de ces lacunes arrondies dont le centre est ramolli.

La localisation sur les os des ceintures et les épiphyses des os longs est plus rarement observée. Dans un cas de BORDIN l'épaule était déformée par une tumeur envahissant le tiers supérieur de la diaphyse humérale, entraînant une mobilité anormale du bras sur le thorax.

Le diagnostic des myélomes multiples a été facilité dans de grandes proportions par l'examen radiologique du squelette. Les altérations que l'on y observe sont liées avant tout au processus d'évolution de ces tumeurs. Elles sont multiples et c'est l'examen du squelette entier qui décèle leur extraordinaire diffusion.

Elles naissent au centre de l'os, respectent longtemps la corticale. Il n'est pas rare de voir sur le cliché que la tumeur a pris naissance dans la médullaire et qu'elle ronge la corticale de dedans en dehors. Dans certains cas on réussit à rendre visible cette érosion de la corticale due à la prolifération du tissu médullaire.

Enfin ce sont comme toutes les tumeurs néoplasiques primitives de la moelle des formations « destructives d'os, jamais édifiatrices » (selon NOVE JOSSEKAND et TAVERNIER). Elles creusent dans l'os des géodes à l'emporte-pièce, auxquelles manquent toute condensation osseuse périphérique et toute réaction périostée.

L'examen des radiographies montre de très importantes lésions. Le squelette entier semble creusé d'innombrables cavités osseuses disséminées à profusion. Les zones de décalcification aréolaires aux contours

estompés, nuageux, ouatés réalisent les aspects les plus divers. On assiste à la naissance au centre de l'os de taches claires qui érodent la corticale et lui donnent un aspect crénelé. On a décrit « l'aspect pommelé », « en taches de léopard », l'apparence « grisaillée d'un lavis mal fait où se verraient encore des traces de pinceau ». Au centre de ces plages décalcifiées flotte parfois un séquestre entouré d'un halo clair.

Le crâne est parsemé de très nombreuses images claires de destruction. Celles-ci régulières, cycliques, à contours nets sont de taille variable depuis l'image punctiforme jusqu'à la perte de substance de deux ou trois centimètres de diamètre. Certaines érodent la table interne de l'os, parfois la table externe. De semblables images du crâne constituent toujours un argument important en faveur du diagnostic de myélomes multiples. Mais si la localisation crânienne des myélomes est fréquente, dans de nombreux cas le crâne reste indemne de toute lésion. D'autres affections peuvent cependant faire apparaître de telles images par exemple le carcinome métastatique des os. M. et Mme MACH font remarquer que dans ce cas et dans la maladie de RECKLINGHAUSEN le maxillaire inférieur est souvent atteint alors qu'il est toujours indemne dans le myélome.

Au niveau des côtes on trouve également des taches claires, l'os peut être réduit à une corticale très mince mais il est souvent augmenté de volume et un aspect boursoufflé, déformant les contours, est parfois réalisé.

Les corps vertébraux, s'ils sont décalcifiés en totalité prennent un aspect transparent, réduit au schéma linéaire de certains de leurs contours. Il peut exister : un effondrement et une fusion de plusieurs vertèbres cervicales, dorsales ou lombaires, des érosions, qui,

entamant la paroi antérieure du corps vertébral, produiront des tassements cunéiformes.

Le bassin est en général parmi les os les plus touchés. Fortement décalcifiées, parsemées de géodes grandes et petites, confluentes, les ailes iliaques sont réduites parfois à l'aspect d'une véritable dentelle.

Dans les os longs ce sont les zones claires épiphysaires qui soufflent et repoussent la corticale donnant l'aspect de l'ostéite fibro-kystique de RECKLINGHAUSEN. Par contre toute lésion fait défaut au-dessous du coude et du genou, les os de l'avant-bras, de la jambe, du pied sont toujours respectés. Sont atteints le plus souvent : la tête de l'humérus qui peut être évidée en presque totalité, la corticale restante prenant un aspect de logettes (un cas de WEISSENBACH et LIÈVRE), le tiers supérieur du fémur, l'extrémité supérieure du tibia.

Tels sont les principaux aspects visibles sur les clichés du squelette de malades atteints de myélomes multiples. Mais dans certains cas il n'est pas possible de mettre en évidence la présence d'images lacunaires dans le squelette. SNAPPER signale ces formes où l'affection ne se trahit que par la constatation d'une ostéoporose diffuse qui s'accompagne d'une structure réticulaire anormalement développée.

Si presque toujours l'aspect radiologique du squelette, les résultats de la ponction sternale viennent confirmer la clinique, ce n'est parfois que l'autopsie qui révélera le véritable diagnostic.

L'examen anatomique et macroscopique des myélomes osseux multiples est conditionné par certains caractères généraux que nous avons déjà étudiés.

L'autopsie met en évidence les nodules néoplasiques.

Ils sont multiples : rarement au nombre de deux ou

trois, d'ordinaire ils sont nombreux, criblant toutes les pièces du squelette. Leur volume est en raison inverse de leur nombre mais les tumeurs sont à peu près toutes identiques de taille et de consistance.

Leur localisation est très spéciale: le plastron sternocostal est leur siège de prédilection, la cavité médullaire du sternum est distendue, la corticale osseuse très amincie, perforée. Il est fréquent de constater plus d'une vingtaine de nodules saillant à la face interne de la cage thoracique. Certains forment des viroles qui ne sont visibles qu'à la section de l'os. Les côtes sont fragiles, amincies par places criblées de cavités perforant la surface de l'os. Certaines sont soufflées, présentent un aspect moniliforme.

Le crâne est atteint très fréquemment. Les tumeurs ont un développement surtout endocranien, quelquefois elles perforent toute l'épaisseur de la boîte crânienne et des orifices arrondis percent sa surface. Par transparence on voit de nombreuses cavités claires.

Les vertèbres sont souvent envahies, réduites à une mince paroi osseuse, limitant une cavité pleine de bouillie diffuse. On les effondre facilement au bistouri. Plus rarement atteintes sont les clavicules, les os plats des ceintures, les épiphyses des os longs.

On retrouve anatomiquement la prédilection des myélomes pour les os riches en moelle hématopoïétique. Les tumeurs tranchent sur le reste de la moelle normale par leur couleur blanc grisâtre ou jaunâtre d'aspect lardacé parfois rouge foncé, lie de vin, mais leur consistance est toujours molle et elles se coupent facilement.

A ces tumeurs s'associent les lésions de décalcification. Chaque nodule se substitue à l'os et produit sur place une véritable décalcification. Il existe en outre

une authentique ostéite raréfiante « para-néoplasique » siégeant au voisinage des nodules et s'étendant parfois fort loin en tissu sain. Cette décalcification est souvent disproportionnée avec le nombre et l'étendue des tumeurs. Ces lésions de ramollissement osseux peuvent dans certains cas s'accompagner d'hypercalcémie. Elles expliquent bien les principaux signes fonctionnels accusés par les malades.

LEUCÉMIES

Les faits beaucoup plus rares que nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre sont d'un tout autre ordre que les altérations osseuses des myélomes multiples. Il s'agit uniquement d'une atteinte concomittante de l'os frappé dans sa substance même par un processus plus ou moins diffus de raréfaction ou au contraire de condensation, et de la moelle qui présente des lésions prolifératives systématisées sans aucun caractère néoplasique, sans aucune tendance à envahir l'os.

Les observations de leucémies qui réalisent cette association si curieuse contraire à toutes les données classiques sur l'absence d'altérations osseuses au cours des hyperplasies médullaires systématisées sont rares.

Nous étudierons successivement :

- I — les leucémies qui s'accompagnent d'ostéoporose diffuse.
- II — les leucémies qui s'accompagnent d'ostéosclérose et rentrent dans le cadre des myéloses ostéosclérosantes.

I. Leucémies avec ostéoporose diffuse

Ces cas comprennent uniquement des leucémies aiguës et des leucémies myéloïdes chroniques : aiguës elles n'ont été signalées que chez l'enfant, chroniques que chez l'adulte, les deux sexes semblant frappés avec une égale fréquence.

Les douleurs, les altérations squelettiques appréciables radiologiquement constituent les signes essentiels de l'affection. L'examen anatomique lorsqu'il est pratiqué révèle des lésions toujours identiques.

La douleur est un des symptômes les plus constants; c'est une douleur osseuse, ordinairement modérée par le repos. Elle s'exagère par le mouvement, les efforts, la marche, confinant le malade au lit. Elle peut chez l'enfant prédominer au voisinage des articulations avec ou sans modifications objectives de celles-ci, réalisant une véritable forme pseudo-rhumatismale (DEBRÉ et LAMY, LI KOWZKY et GELMAN). Ces douleurs spontanées et provoquées, malgré leur très grande fréquence peuvent manquer, réalisant une forme latente.

Les radiographies du squelette révèlent des lésions d'ostéoporose diffuse. Les os atteints sont anormalement clairs, tranchant à peine sur les parties molles. Souvent les contours osseux se réduisent sur les os plats à un mince liséré d'os compact, sur les os longs la corticale est amincie, anormalement claire. La décalcification est en général homogène. Elle peut cependant être inégale en certains points. On peut trouver des zones ovalaires plus ou moins étendues de raréfaction osseuse diffuse sans contour précis (DEBRÉ et LAMY). Mais, fait négatif important, il n'y a jamais de véritables lacunes ni géodes. Il n'y a aucun remaniement structural. Les travées osseuses sont remarquablement conservées. En somme il s'agit d'ostéoporose pure plus ou moins homogène. Cet examen radiologique permet de se rendre compte de l'étendue des lésions. En règle générale elles ne portent pas sur tout le squelette. Les os du tronc : colonne vertébrale, sternum, bassin sont touchés avec prédilection. Le crâne est assez rarement atteint. Les os longs des membres,

surtout ceux des membres inférieurs et les fémurs en particulier peuvent être affectés avec prédominance surtout dans les formes leucémiques aiguës de l'enfance.

Enfin l'examen anatomique révèle des lésions toujours comparables. La corticale des os est extrêmement amincie, souvent réduite à un mince liséré d'os compact; les trabécules du tissu spongieux sont raréfiées et la cavité médullaire élargie est remplie par une moelle abondante de coloration rouge. L'autopsie montre en outre les lésions hépatiques, spléniques et ganglionnaires, mais aucune altération des glandes endocrines, notamment des parathyroïdes.

Leucémie aiguë. — Les cas sont rares dans la littérature et il s'agit uniquement de crypto-leucémies et non de leucémies avec formule sanguine typique.

MM. Robert DEBRÉ, J. MILHIT, Maurice LAMY et J. FOUQUET ont retenu seize cas de leucoses aiguës de l'enfance caractérisées du point de vue hématologique par une anémie progressive importante, un nombre de globules blancs très variable, parfois élevé, parfois normal, souvent abaissé, mais dans tous les cas par la constatation d'une leucoblatose à l'examen de la moelle. Chez sept de ces petits malades, ils ont signalé des manifestations ostéo-articulaires se traduisant essentiellement par des douleurs. « Parfois il ne s'agissait que d'une gêne ou d'une douleur modérée, exagérée seulement par la marche et la station debout. Quelquefois les douleurs ont été extrêmement violentes, localisées au sternum, aux os du crâne et surtout aux articulations et aux extrémités osseuses. Chez un enfant nous avons constaté un gonflement bilatéral, siégeant à la hauteur des crêtes tibiales et qui avait les caractères cliniques d'une périostite. Chez un autre il s'agis-

sait de véritables poussées d'arthrite inflammatoire avec rougeur locale et gonflement de la jointure. Les examens radiographiques auxquels nous avons procédé ont donné presque toujours des résultats négatifs. Toutefois chez un enfant nous avons avec M. Marcel MIGNON noté un aspect particulier ouaté, flou, pagétoïde du crâne et du bassin et un peu plus tard dans le tissu spongieux du tibia des zones ovalaires de raréfaction osseuse diffuse. »

Observation III

L'observation de cet enfant a été publiée par MM. DEBRÉ, LAMY, SOULIÉ et GABRIEL.

Il s'agit d'un enfant de sept ans et demi, qui accuse des douleurs vives articulaires localisées à l'épaule, à la hanche et au genou du côté gauche. La fièvre avec pâleur qui accompagne ces douleurs, la constatation d'un souffle systolique font évoquer un rhumatisme articulaire aigu. Puis apparaissent une hépato-splénomégalie, des hypertrophies ganglionnaires, des accidents hémorragiques, les douleurs deviennent violentes dans les deux poignets, la face dorsale du pied gauche, l'extrémité inférieure de la cuisse droite, la région occipitale, occupent surtout les régions épiphysaires au voisinage des articulations, surviennent spontanément mais sont exagérées par la pression des os et les tentatives de mobilisation des articulations. Au point de vue sanguin on trouve une anémie sans modification leucocytaire. La ponction sternale révèle un pourcentage de 95 p. 100 de leucoblastes. Les radiographies du squelette montrent des altérations très importantes : une ostéoporose diffuse portant sur les os plats du crâne et du bassin (sacrum et os iliaques) avec un état très particulier caractérisé par un aspect ouaté, flou, « pagétoïde » de ces os plats. Cet aspect est dû à l'élargissement des mailles du tissu spongieux avec, peut-être, un peu de flou de celles-ci. A la période terminale de la

maladie apparaissent, dans le tissu spongieux des tibias, le long du cartilage juxta-épiphysaire supérieur et dans le canal médullaire, des zones ovalaires de raréfaction osseuse diffuse, sans contour précis, sans dislocation des travées osseuses et sans altérations propres du tissu osseux.

Observation IV

Observation de LUKOWSKI et GELMANN : Enfant de 12 ans.

Les douleurs articulaires et osseuses, la fièvre dominant le tableau clinique. L'examen de sang montrait une leucopénie marquée avec hypopolynucléose et 81 p. 100 de mononucléaires dont 25 p. 100 de cellules souches. La radiographie a révélé une décalcification osseuse très prononcée prédominant sur les os longs des membres inférieurs. A l'examen histologique des ganglions, lésions typiques de leucémie aiguë.

Leucémie myéloïde chronique. — La littérature ne recèle que trois observations anciennes.

Observation V

Observation de HEUCK : Femme de 25 ans atteinte de leucémie spléno-médullaire typique. La substance osseuse est raréfiée, la cavité médullaire très élargie, la moelle hyperplasique.

Observation VI

Observation de MOTT (d'après GRIEG) : Homme de 38 ans, atteint de leucémie spléno-médullaire typique. Dans les os longs « l'os compact était presque entièrement remplacé par un tissu spongieux d'une couleur rouge brique sale de telle sorte que l'os sur une section longitudinale, montrait seulement un liséré étroit et blanc d'os compact. La moelle jaune avait complètement disparu et était remplacée par le même tissu rouge brique sombre ».

GRIEG signale encore un cas semblable de NOTHNA-GEL chez un homme de 24 ans.

Ainsi nous voyons que dans tous les cas étudiés nous trouvons toujours : des douleurs, des altérations osseuses, des lésions anatomiques.

Les symptômes fonctionnels ont parfois été l'épisode révélateur de la maladie, les douleurs osseuses pouvant par leur intensité égarer le diagnostic. Des faits de ce genre ont été également signalés par Th. DUMITRECO et C. PETREA dans un cas de leucémie aiguë. Dans ces cas il ne s'agit pas d'arthralgies authentiques mais toujours d'ostéalgies qu'explique la prolifération intra osseuse des éléments médullaires : c'est la prédominance des douleurs à la hauteur des épiphyses qui a pu donner le change avec des arthralgies.

Il existe également quelques observations de leucémies s'accompagnant de douleurs osseuses ou articulaires particulièrement vives et de décalcification légère ou parcellaire, qui constituent les formes frustes de ces leucémies avec ostéoporose. Dans ce groupe rentrent les observations d'HOENISEL et QUERNER, TRUSSEN, PATRASSI, POYTON et LIGHTWOOD signalent un cas de leucémie avec infiltration du périoste et G. PASCHLAU un aspect rongé de certains os en particulier des phalanges, mais ici il ne s'agit plus seulement de leucémie aiguë ou myéloïde mais aussi de leucémie lymphoïde.

II. Leucémies avec ostéoclérose, Myéloses ostéosclérosantes.

Les myéloses ostéosclérosantes sont bien connues à l'étranger, en Allemagne et en Suisse surtout, mais sont passées à peu près inaperçues en France ou elles ont été confondues avec la maladie d'ALBERS SCHÖN-

BERG. Ces états sont caractérisés par l'association d'une myélose qui est toujours une myélose leucémique ou aleucémique et de lésions osseuses diamétralement opposées à celles que nous avons observées dans la forme précédente. Elles consistent en une condensation, une éburnation de l'os avec envahissement progressif de la moelle par un tissu fibreux qui souvent se calcifie.

HEUCK publia en 1879 en même temps que la première observation de myélose décalcifiante le premier cas de myélose ostéosclérosante. A l'autopsie d'un homme de 24 ans mort de leucémie myéloïde, il découvre au niveau des os longs un épaissement considérable de l'os compact avec rétrécissement du canal médullaire qui était comblé par de fines travées fibreuses. La moelle osseuse avait presque complètement disparu. Il n'était possible de mettre en évidence que de rares parcelles de tissu myéloïde, alors que le foie et la rate montraient des lésions de leucémie myéloïde typique.

Par la suite, de telles observations n'ont cessé de se multiplier jusqu'à nos jours : citons celles de NEUMANN (1880), SCHWARZ (1900), SCHMORL (1904) qui concernent des formes leucémiques, celles de von BAUMGARTNER (1899), ASKANAZY, STERNBERG (1903) ASSMANN (1907) WEBB (1911) qui se rapportent à des « pseudo-leucémies ».

Alors que dans les leucémies avec ostéoporose les symptômes osseux étaient au premier plan et la myélose souvent latente, ici c'est au contraire la myélose qui s'extériorise par ses signes habituels et la lésion osseuse qui ne donne lieu à aucun symptôme.

Il s'agit de malades adultes ayant ordinairement dépassé la quarantaine qui sont atteints de leucémie

myéloïde typique et qui sont soignés comme tels pendant plusieurs années. Dans d'autres cas, ils sont simplement porteurs d'une grosse rate avec modifications sanguines peu caractéristiques et c'est seulement l'autopsie qui révèle la nature de l'affection.

Le syndrome osseux reste complètement latent. Il demande des mois et même des années pour se constituer. Il n'y a pas de douleurs, ni de déformations osseuses. Les fractures spontanées sont exceptionnelles (PFORINGER). Aussi l'altération osseuse passe-t-elle le plus souvent inaperçue et n'est-elle reconnue qu'à l'autopsie. Parfois, cependant un examen radiographique pratiqué pour quelque affection intercurrente fait découvrir les altérations squelettiques. Sur les films, les os atteints apparaissent anormalement denses. Les os plats deviennent opaques aux rayons et perdent toute trace de structure. Au niveau de la colonne vertébrale l'aspect classique de la vertèbre d'ivoire peut être réalisé. Le tissu spongieux des épiphyses des os longs apparaît densifié, tandis que la corticale diaphysaire anormalement sombre est épaisse si bien que le canal médullaire apparaît rétréci. Celui-ci est occupé par un réseau plus ou moins dense de fibrilles enchevêtrées et plus ou moins calcifiées. Tous les os ne sont pas touchés. Le processus n'en frappe ordinairement que quelques uns et, d'une manière générale, les lésions sont moins accentuées que dans la maladie d'ALBERS SCHÖNBERG.

A l'autopsie on retrouve cette intrication de lésions leucémiques et d'ostéosclérose. Le foie et la rate ont subi une métaplasie myéloïde totale. Des infiltrations leucémiques se retrouvent également dans d'autres organes : reins, poumons. Les os apparaissent éburnés, compacts, très durs à la coupe. Le canal médul-

laire est rétréci et sa lumière est comblée par un tissu scléreux, calcifié. Il semble que la sclérose se fasse au niveau même de la moelle, sans l'intervention d'ostéoblastes. La trame conjonctive médullaire s'épaissit, se sclérose et se calcifie. En somme le processus naît sur place. La moelle a disparu presque complètement et les rares îlots qui persistent sont le siège d'une prolifération myéloïde intense. Telles sont l'allure clinique et les lésions de ces myéloses ostéosclérosantes.

Les premiers observateurs, à la suite de BAUMGARTNER avaient admis que la leucémie ou la pseudo-leucémie constituait l'affection primitive et que l'ostéosclérose ne représentait qu'un processus cicatriciel, une véritable guérison locale de la myélose au niveau de la moelle, alors que celle-ci continuait son évolution dans les autres organes. En somme il s'agirait d'« ostéosclérose post-leucémique » selon l'expression de MOZER.

La description par ALBERS SCHÖNBERG d'une nouvelle affection qu'on dénomma plus tard maladie des os marmoréens ou ostéopétrose, devait faire remettre en question l'existence de ces ostéo-scléroses post-leucémiques.

La maladie d'ALBERS SCHÖNBERG est une affection primitivement osseuse caractérisée par une densification et un épaissement avec un rétrécissement progressif de la cavité médullaire qui entraîne une destruction lente, mais inexorable, de la moelle osseuse. Cette destruction de la moelle osseuse détermine une réaction leucémoïde extra-médullaire destinée à suppléer l'hématopoïèse déficiente. On s'est demandé si ces soi-disant ostéoscléroses post-leucémiques n'étaient pas, en réalité, des cas de maladie d'ALBERS SCHÖNBERG avec réaction myéloïde.

L'ostéopétrose s'éloigne notablement dans ses formes typiques des faits que nous envisageons ici. Il s'agit d'une affection familiale et congénitale qui s'extériorise, en règle générale, au cours de l'enfance. Pendant plus ou moins longtemps elle ne se traduit que par des signes osseux : déformations osseuses en « crosse de golf » portant sur les membres, déformations crâniennes avec rétrécissement des trous de la base et compression des nerfs crâniens entraînant notamment la cécité, et aussi, fractures répétées, remarquables par leur indolence. La radiographie révèle ordinairement des lésions osseuses très accentuées, sans être toutefois généralisées.

Ce n'est que tardivement qu'apparaissent les symptômes sanguins : la grosse rate accompagnée parfois d'hépatomégalie et d'hypertrophie ganglionnaire et surtout l'anémie avec réaction leucémoïde du sang, analogue à celle qu'on rencontre dans la maladie de VON JAKSH-LUZET, c'est-à-dire présence de nombreuses hématies nucléées, leucocytose notable et myélémie légère. La mort survient du fait de l'anémie progressive.

En réalité, ce schéma qui oppose point par point la maladie d'ALBERS SCHÖNBERG à l'ostéosclérose post-leucémique n'est pas toujours exactement réalisé. Le caractère familial de l'affection n'est pas toujours retrouvé. Bien que congénitale, l'affection peut ne se révéler que tardivement à l'âge adulte et ne donner lieu à aucun symptôme osseux. La grosse rate et les modifications sanguines s'observent d'emblée, si on n'a pas eu la chance d'examiner le malade assez précocement. Les modifications sanguines portant sur la série blanche sont parfois si accentuées (75.000 globules blancs dans un cas de GOODALL) qu'elles simulent une

leucémie véritable et inversement les modifications sanguines d'une myélose ostéosclérosante peuvent être très légères. On conçoit que, dans ces conditions, certains auteurs aient nié l'existence de l'ostéosclérose post-leucémique et aient considéré ces cas comme des formes aberrantes, attardées, de la maladie d'ALBERS SCHÖNBERG. Il est certain qu'il y a des cas où il est impossible cliniquement et même anatomiquement de dire s'il s'agit d'ostéopétrose ou d'ostéoporose post-leucémique. C'est ce que traduisent bien les termes de « myélose par ostéosclérose » et de « myélose avec ostéosclérose » employés par certains auteurs. Néanmoins, l'existence d'ostéosclérose post-leucémique paraît indubitable. MOZER, dans sa thèse, a réhabilité l'ostéosclérose post-leucémique au moyen d'arguments irréfutables.

a) Dans l'ostéosclérose post-leucémique, les lésions leucémiques sont disséminées dans tous les organes et sont absolument typiques.

Au contraire, au cours des réactions leucémiques de la maladie d'ALBERS SCHÖNBERG les lésions sont moins diffuses, et au niveau de la rate la métaplasie myéloïde n'est pas totale, elle est souvent parcellaire et respecte fréquemment les corpuscules de MALPIGHI. Elle est aussi plus polymorphe, la réaction érythroblastique est toujours importante et souvent prédominante.

b) Il existe aussi des observations où une grosse prolifération myéloïde intra et extra médullaire, véritablement leucémique, coïncide avec une ostéosclérose très légère de la moelle.

Cette insuffisance toute relative de la moelle osseuse ne suffit pas à justifier une telle compensation splénique.

On peut joindre aux observations de MOZER l'obser-

vation de MM. BOIDIN, BOUSSER et DELZANT, dont nous avons eu l'occasion de pratiquer nous-mêmes l'autopsie et que nous exposerons dans le chapitre suivant. Là, une ostéosclérose très limitée coïncidait avec une myélose étendue à tout le reste du squelette, au foie et à la rate.

c) Enfin dans un cas d'ASSMANN, l'ostéosclérose coïncidait non plus avec une leucémie myéloïde, mais avec une leucémie lymphoïde. Dans ce cas, il ne s'agirait sûrement pas de réaction leucémoïde.

A ces arguments déjà très démonstratifs de MOZER, on peut ajouter celui fourni par une observation récente de METTIER, dans laquelle on voit une leucémie myéloïde typique avec ostéosclérose suivie pendant trois ans et demi se transformer en leucémie aiguë.

MYÉLOSES ET MYÉLOMATOSES DÉCALCIFIANTES

Après avoir étudié les altérations osseuses au cours des myélomes multiples et celles qui peuvent être rencontrées au cours des leucémies, nous voudrions envisager des états qui tous, tant par leurs signes cliniques que par leurs lésions osseuses macroscopiques, réalisent un syndrome comparable à l'ostéomalacie tout en s'accompagnant de lésions histologiques médullaires variables et difficiles à classer.

Les observations qui s'y rapportent sont des faits isolés publiés par leurs auteurs sous les noms les plus divers. Le seul travail d'ensemble est celui de BUCHUT, LEVRAT et GUICHARD qui porte sur une variété particulière de myélomes atypiques auxquelles ils ont donné le nom de myélose ostéomalacique. Il y a lieu de juxtaposer à ce type d'autres formes telles que la myélomatose décalcifiante diffuse de WEISSENBAUGH et LIÈVRE ou myélome décalcifiant diffus de JEANNENEY, SERVANTIE et LÉGER. Enfin nous résumerons l'observation de MM. BODIN, BOUSSER et DELZANT où coexistent chez le même malade avec une myélose des lésions d'ostéoporose diffuse et d'ostéosclérose localisée.

Ces syndromes joints aux leucémies s'accompagnant de lésions de décalcification constituent une série d'états où la lésion médullaire est toujours diffuse et systématisée et qui sont intermédiaires entre le myélome multiple typique et la leucémie la plus banale.

Myélomatose décalcifiante diffuse de Weissenbach et Lièvre.

Il s'agit de faits bien individualisés par WEISSENBACH et LIÈVRE à propos d'une observation personnelle. Une observation confirmative vient d'être publiée récemment par JEANNENEY, SERVANTIE et LÉGER.

Cette myélomatose décalcifiante diffuse se caractérise essentiellement par l'absence de foyers lacunaires radiologiquement discernables, l'existence d'une décalcification diffuse et histologiquement par une prolifération systématisée et dense de cellules myélomateuses.

Les deux observations de WEISSENBACH et LIÈVRE et de JEANNENEY, SERVANTIE et LÉGER, sont très exactement superposables. La radiographie ne décèle nulle part de lacunes. C'est une décalcification diffuse qui touche les os que le myélome frappe avec prédilection: le rachis en entier, les côtes, le sternum, le bassin et le tiers supérieur du fémur dans le cas de WEISSENBACH et LIÈVRE. Chez le malade de JEANNENEY, SERVANTIE et LÉGER, cette ostéoporose est absolument généralisée. Le retentissement hématologique est variable, absence d'anémie dans le cas de WEISSENBACH et LIÈVRE, anémie progressive et considérable dans le cas de JEANNENEY. Le chiffre des globules blancs est normal et l'équilibre leucocytaire respecté dans ces deux observations.

C'est le myélogramme et surtout la biopsie ou la trépano-ponction médullaire qui viennent révéler la nature de l'affection en montrant une prolifération myélomateuse. « Non seulement on trouve des cellules myélomateuses parmi les autres éléments médul-

laïres, mais en certains points on les voit groupées et plus ou moins juxtaposées, sans toutefois constituer nulle part un véritable fragment tissulaire » (WEISSENBACH et LIÈVRE). Ainsi les cellules anormales sont en nombre considérable, mais elles se juxtaposent aux éléments médullaires normaux qui sont peu nombreux et qui, par contraste, paraissent aplasiés; mais ils sont toujours présents, et s'il existe de véritables nids de cellules par places, elles ne s'organisent jamais en véritables tumeurs. La structure du myélome ne se retrouve donc pas ici.

La nature myélomateuse de l'affection s'affirme cependant :

1° par l'aspect des cellules qui sont absolument semblables aux cellules myélomateuses décrites sous le nom de **plamocytes**;

2° par les modifications humorales et l'atteinte rénale identiques à celles qu'on trouve dans le myélome c'est-à-dire avant tout l'hyperprotidémie avec élévation de la globuline du sérum;

3° par l'existence de nombreuses observations de myélomes tant en France qu'à l'étranger dans lesquelles on voit coexister lacunes typiques et décalcification diffuse. Ces observations permettent de saisir le passage du processus tumoral à la prolifération systématisée sans caractère histologique de malignité. L'apparition de la décalcification diffuse coïncide avec celle de la prolifération systématisée.

II. Myélose ostéomalagique de Bouchut, Levrat et Guichard.

Ces auteurs ont décrit sous ce nom une affection caractérisée par la coexistence d'une ostéoporose dif-

fuse et d'une myélose consistant en une hyperplasie myéloïde globale c'est-à-dire portant également sur tous les éléments de la moelle qui gardent leurs proportions respectives.

En réalité de toutes les observations de BOUCHUT, deux seulement répondent exactement à cette définition. Ce sont celles de MEEK et de GRULEE, APPELBACH et LEMASTER.

Ces deux cas présentent une analogie presque absolue. Le premier concerne une femme de 21 ans, le second un enfant de 7 ans. Tous les os du tronc sont touchés ainsi que les fémurs. Le crâne, les os longs des membres sont intéressés dans le cas de MEEK. L'examen hématologique a montré l'absence d'anémie, une tendance à la diminution des globules blancs (3.250 dans un cas, 2.400 dans l'autre), mais avec un équilibre leucocytaire normal. Le malade de GRULEE a présenté une poussée d'agranulocytose transitoire (800 G.B. avec 10 p. 100 de polynucléaires).

L'examen histologique a révélé dans les deux cas une moelle très vascularisée et surtout de très nombreux éléments myéloïdes : polynucléaires, myélocytes, myéloblastes, hématies nucléées, mégacariocytes. Les viscères, notamment la rate, étaient normaux.

L'observation de DWJKOFF s'écarte notablement de ce type. Il s'agit d'une infiltration purement myéloblastique :

Observation VII

Fillette de 5 ans. Etat fébrile à 40° persistant depuis un mois, accompagné de douleurs dans les articulations et l'hémithorax droit. Le sang renferme 1.690.000 G. R., 1.700 G. B. dont 9 p. 100 de polynucléaires, 81 p. 100 de lymphocytes, 4 p. 100 de monocytes, 6 p. 100 de cel-

lules de Rieder. Mort au 3^e mois de la maladie. A l'autopsie : gros foie, grosse rate, hypertrophie des ganglions cervicaux et médiastinaux, mais sans lésions histologiques nettes. La moelle osseuse est hyperplasique. Il s'agit d'une infiltration composée exclusivement de micromyéloblastes.

BOUCHUT, LEVRAT et GUICHARD admettent qu'il s'agit là de myéloses très voisines des leucoses véritables. L'hyperplasie myéloïde globale dans les cas de MEEK et de GRULEE rappelle un peu l'infiltration polymorphe de la leucémie myéloïde sans qu'on note la prépondérance myélocytaire de cette variété de leucémie, cependant que les lésions restent strictement localisées à la moelle.

Dans le cas de DWJKOFF le tableau clinique, la formule hématologique, les lésions de la moelle osseuse sont ceux d'une crypto-leucémie. Il ne manque pour le considérer comme une leucémie véritable que la diffusion du processus aux autres organes hématopoïétiques.

Les deux observations personnelles de BOUCHUT, LEVRAT et GUICHARD, l'observation de MM. BOIDIN, BOUSSER et DELZANT constituent des arguments importants pour rattacher la myélose ostéomalacique aux leucémies véritables, la myélose pouvant subir une transformation aiguë analogue à celle qui s'observe au cours des leucémies chroniques.

Observation VIII

Première observation BOUCHUT, LEVRAT et GUICHARD : Homme de 62 ans. La décalcification porte sur la colonne vertébrale et le sternum qui se laissent couper au scalpel.

Le sang examiné la veille de la mort ne montre pas

d'anémie mais un leucocytose à 25.400 avec 66,5 p. 100 de myéloblastes et 9 p. 100 de myélocytes.

Durée totale, 3 mois.

A l'examen histologique : hyperplasie myéloïde considérable portant sur tous les éléments : polynucléaires, myélocytes, hématies nucléées, mégacaryocytes. Mais les myéloblastes sont l'élément prédominant. Congestion vasculaire considérable. Disparition totale de la graisse. La moelle du fémur et des os du crâne est normale. La rate a subi une transformation myéloblastique pure et totale. Le foie présente de même une infiltration myéloblastique pure.

Observation IX

2° Observation de BOUCHUT, LERAT et GUICHARD : Homme de 74 ans présentant de violentes douleurs lombaires depuis 3 ans, décédé de broncho-pneumonie.

Examen du sang : normal 3.700.000 G. R., 7.000 G. B., avec 70 polynucléaires neutrophiles, 13 monocytes, 10 lymphocytes, 1 promyélocyte, 5 métamyélocytes, 1 hémocytoblaste.

Autopsie : Décalcification de la colonne vertébrale, les vertèbres sont aplaties, friables, elles se laissent facilement sectionner au scalpel, renferment une moelle rouge plus diffuente que normalement.

Un frottis médullaire montre une hyperplasie hématopoiétique avec densité des éléments cellulaires, une transformation hémocytoblastique presque exclusive rappelant l'aspect de moelle de leucémie aiguë : 78 hémohistoblastes et hémocytoblastes, 8 myéloblastes, 4 myélocytes neutrophiles, 4 myélocytes éosinophiles, 2 polynucléaires neutrophiles, 4 érythroblastes pour 100 éléments.

Les fragments osseux montrent une hyperplasie très prononcée de la moelle, la moelle jaune a presque complètement disparu, le tissu hématopoiétique très dense renferme de nombreux capillaires, d'assez nombreux érythroblastes et des cellules mononuclées correspondant aux cellules hémocytoblastiques du frottis médullaire.

Observation X

Observation de MM. BOIDIN, BOUSSER et DELZANT. — Mme D..., âgée de 79 ans, entre à l'hôpital Bichat le 19 mars 1941 pour une hémorragie intestinale grave.

Dans ses antécédents, on ne relève aucun fait pathologique. Son hémorragie intestinale, très abondante, paraît avoir été déclenchée par une purgation prise en vue de remédier à un état de malaise vague datant de 2 ou 3 jours.

L'examen révèle des signes neuropsychiques importants qui disparaîtront rapidement après une transfusion. *Examen hématologique* : G. R., 1.360.000; G. B., 7.200; Hém., 40 p. 100; V. G., 1,3; polyneutro., 76; mono., 3; lympho., 14; myélo., 4; métamyélo., 2; promyélo., 1 p. 100; anisocytose, poikilocytose légère, polychromatophilie. Le reste de l'examen ne montre guère qu'un léger souffle systolique de la pointe et des artères dures et sinueuses. Il n'y a aucun stigmate de syphilis.

Evolution : L'hémorragie intestinale ne se reproduit pas. Sous l'influence de 2 transfusions et de l'hépatothérapie, l'état anémique s'améliore.

Examen hémtologique du 27 mars : G. R., 2.280.000; G. B., 3.900; Hém., 50 p. 100; V. G., 0,09; polyneutro., 47,5; éosino., 3; mono., 2; lympho., 47,5 p. 100. L'état général est bon. La maladie ne se plaint d'aucune douleur osseuse. Son squelette paraît tout à fait normal. Un examen radiologique du tube digestif pratiqué à cette époque paraît montrer un obstacle incomplet à la partie moyenne du colon.

Pendant la quinzaine suivante, l'état anémique ne se répare plus. Le chiffre des G. R. tend à baisser et la leucopénie avec hypopolynucléose continue à ne pas cadrer avec l'hypothèse d'un néoplasme digestif, pas plus qu'avec la formule qu'on trouve habituellement au cours d'une anémie qui se répare.

Examen hématologique du 7 avril : G. R., 1.930.000;

G. B., 3.900; Hém., 60 p. 100; V. G., 1; polyneutro., 45; mono., 6; lympho., 46; métamyélo 1; myéloneutro., 2.

Temps de saignement 4 minutes; temps de coagulation 16 minutes. Caillot irrtractile.

Une ponction sternale avait été pratiquée le jour de l'entrée de la malade dans le service. La mollesse du sternum, lors de l'enfoncement du trocart avait alors frappé. L'examen devait nous révéler une richesse particulière de la formule en myéloblastes que nous n'avons pas su interpréter mais qui montrait indubitablement l'existence d'un processus hématologique grave.

Myélogramme : polyneutro., 41; baso., 0,5; mono., 2,5; lympho., 9,5; métamyélo., 3; myéloblastes, 3,5; promyélo., 2,5; myélocytes neutro., 1; hémocytoblastes, 4; cellule plasmacytaire, 1 pour 100 leucocytes; 22,5 hématies nucléées pour 100 leucocytes, lame assez riche en éléments.

Choc transfusionnel le 16 avril. Urines : un peu d'albumine, aucun autre élément anormal. Un examen hématologique montre un bouleversement total de la formule : G. R., 2.150.000; myéloblastes, 1,5; pomyélocytes, 1,5 pour 100 leucocytes.

Myélogramme (17 avril 1941) : polyneutro., 37; polybaso., 0,5; lympho., 6; métamyélo., 1; hémohistioblaste, 0,5; hémocytoblastes, 2; myéloblastes, 48; promyélocytes, 1,5; myéloneutro., 3; myélo-eosino., 0,5. Quelques mitoses de myéloblastes. Hématies nucléées, 20 p. 100 leucocytes. Lame très riche en éléments. Mollesse très marquée du sternum. La malade meurt quelques heures plus tard dans le collapsus.

Autopsie. — Elle seule devait donner la clé du diagnostic. Cœur normal. L'ensemble du système artériel est athéromateux et hypercalcifié. Rate (300 gr.) et foie (1150 gr.) sont d'aspect normal. Il en est de même des reins. Pas de calculs du bassinet. 3 petites ulcérations sur le colon transverse.

On découvre des lésions osseuses considérables, que précise encore mieux un examen radiographique post-mortem de tout le squelette.

L'altération principale consiste en une ostéoporose diffuse. Elle s'étend à tous les os du tronc : colonne vertébrale, côtes, bassin, clavicules, sternum, où elle atteint son maximum (fig. 6), mais elle frappe aussi une grande partie du crâne (fig. 7), les humérus, le fémur droit qui sont très atteints. Par contre, elle n'est que parcellaire au niveau du fémur gauche, des tibias et des avant-bras (fig. 8). Pieds et mains sont seuls totalement respectés. Nulle part on ne trouve de géode, ni d'image lacunaire nette, pas plus que de réaction périostique. Partout la corticale des os plats que nous avons pu examiner se réduit à une mince lame parcheminée, le tissu spongieux est très raréfié et ses mailles élargies sont remplies par une moelle abondante, molle et rouge brunâtre.

En d'autres points du squelette, existent des lésions d'ostéosclérose. Sur le crâne cette ostéosclérose se présente sous la forme de deux zones triangulaires de condensation véritablement marmoréennes (fig. 9). Le diploé a complètement disparu par coalescence des deux tables considérablement épaissies. On saisit les premiers stades de cette ostéosclérose au niveau de la diaphyse fémorale droite où la moelle apparaît rétractée, séparée de la corticale externe par une zone claire, et surtout au niveau des humérus où la moitié inférieure des cavités médullaires est occupée par une série de trabécules entrecroisés réunissant les deux corticales. L'image réalisée est celle d'un remaniement fibroïde de la moelle, d'une myélosclérose.

Examen histologique. — Tous les fragments osseux examinés ont nécessité une décalcification pour pouvoir être coupés. Mais cette décalcification a été courte. Partout l'aspect est le même. Il existe un amincissement de toutes les travées médullaires qui sont fragmentées, extrêmement minces en certains points. Ce phénomène d'ostéoslyse ne s'accompagne nulle part d'images d'ostéoclasie. Il n'y a pas d'ostéite fibreux, pas d'érosions lacunaires. Les espaces lacunaires sont occupés par une moelle très active, sans graisse, quel que soit l'os examiné. L'aspect rappelle absolument les myélogrammes avec leur grosse prédominance myéloblastique. Les myé-

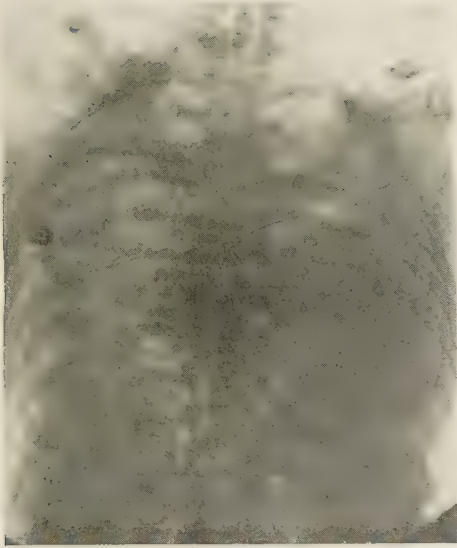


FIG. 6. — Ostéoporose diffuse. Colonne vertébrale, côtes, clavicules, sternum fortement décalcifiés.

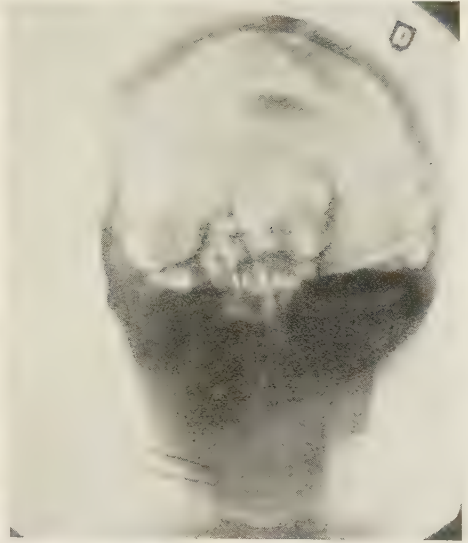


FIG. 7. — L'ostéoporose atteint une grande partie du crâne.



FIG. 8. — Avant-Bras. Ostéoporose parcellaire.

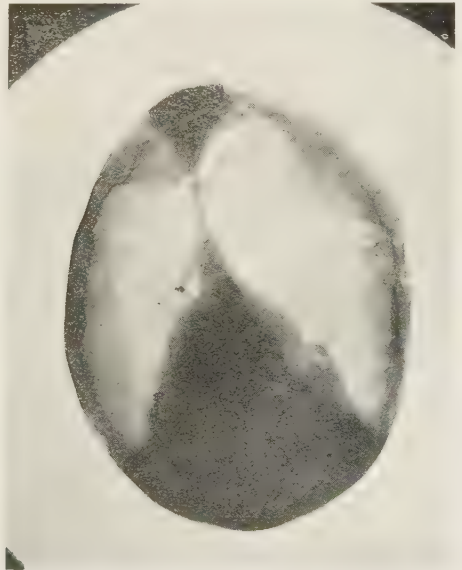


FIG. 9. — Crâne. Ostéoporose et Ostéosclérose. Deux zones triangulaires de condensation osseuse.

locytes paraissent seulement plus nombreux et les polynucléaires plus rares. Il s'agit d'une infiltration cellulaire pure, sans tissu de sclérose, sans congestion vasculaire.

La rate présente une réticulose diffuse. Les corpuscules de MALPIGHI sont bien visibles mais quelques-uns d'entre eux sont en métaplasie myéloïde. Pulpe et cordons pulpairens contiennent de nombreux myéloblastes, myélocytes et métamyélocytes.

Le foie, outre des lésions de stase, montre une réaction kupferienne diffuse avec présence de nombreux myélocytes et polynucléaires.

Ces trois cas sont franchement leucémiques. L'hyperplasie touche non seulement la moelle mais aussi le foie et la rate. Dans la première observation de BOUCHUT la formule est leucémique. Cependant, de même que dans l'observation de BORDIN, l'aspect de la moelle n'est pas exactement celui d'une leucémie aiguë; l'infiltration myéloblastique paraît s'être greffée sur un fond d'hyperplasie myéloïde globale. Dans la seconde observation de BOUCHUT, par contre, la moelle ayant subi une transformation hémocytoblastique presque totale présente l'allure typique d'une moelle de leucémie aiguë.

Ainsi ces observations se rapprochent des leucémies comme étant le résultat d'un processus myéloblastique aiguë greffé sur une myélose ostéomalacique à type d'hyperplasie myéloïde globale.

Mais à côté des caractères hématologiques nous retrouvons cette ostéoporose que nous avons rencontrée au cours de certains myélomes, de la myéломatose de WEISSENBACH et LIÈVRE et qui se localise avec prédilection sur certains os notamment les os plats du tronc, le crâne, les os longs de la racine des membres.

Comment peut-on interpréter cette décalcification qui n'appartient ni au myélome typique ni à la leucé-

mie et ne résulte ni d'un envahissement néoplasique, ni d'un processus d'ostéoclasie? Peut-être s'agit-il d'un facteur surajouté, d'un trouble humoral (MAGNUS, LÉVY, WEISSENBACH et LIÈVRE), de la vaso-dilatation (BOUCHUT, LEVRAT et GUICHARD d'après la théorie de LERICHE). Peut-être doit-on admettre le rôle actif et direct de la lésion médullaire puisque infiltration médullaire et ostéoporose apparaissent indissolublement liés (BOIDIN, BOUSSER et DELZANT).

Enfin dans l'observation de BOIDIN nous avons constaté à côté de l'ostéoporose des lésions d'ostéosclérose très localisée. La décalcification est très prédominante puisqu'elle frappe presque tout le squelette. Selon toute vraisemblance l'ostéosclérose dans les territoires où elle existe a succédé à la myélose décalcifiante. Nous saisissons très nettement ce passage au niveau de l'humérus et du fémur droits et il est possible que si le choc transfusionnel n'était pas venu mettre un terme à l'évolution, l'affection aurait abouti à une ostéosclérose plus ou moins totale de tout le squelette. Au total l'évolution du processus ostéomédullaire paraît s'être effectué en deux stades : stade actif de myélose avec décalcification puis stade cicatriciel d'ostéosclérose. Il ne s'agit que de deux formes anatomo-cliniques différentes des myéloses dont le seul caractère commun se réduit à une atteinte osseuse.

L'unité de toutes ces myélomotoses et myéloses plus ou moins franchement leucémiques s'affirme grâce aux myéloses ostéomalaciques. On observe tous les intermédiaires entre le myélome multiple et la leucémie la plus banale. C'est par transition insensible qu'on assiste à la perte des caractères du myélome alors qu'apparaissent ceux de la leucémie. La signification des deux caractères communs à tous ces états,

c'est-à-dire l'hyperplasie médullaire systématisée et l'ostéoporose diffuse se dégage avec netteté. L'infiltration médullaire est de toute évidence de nature leucémique. Quant à l'ostéoporose diffuse nous la voyons apparaître au moment où la prolifération myélomateuse commence à prendre un caractère diffus. Elle est donc un caractère myélomateux, même lorsqu'on est en présence de leucémie authentique.

Ces myélomatoses et myéloses décalcifiantes diffuses viennent apporter un des arguments les plus importants qu'on puisse fournir de l'identité de nature des myélomes et des leucémies mais, alors que les nombreuses observations citées par SNAPPER, plus récemment encore par A. LEMAIRE, P. UHRY et J. MALLARMÉ nous font passer brutalement de l'une à l'autre de ces affections en associant les symptômes d'une leucémie et ceux d'une maladie de KAHLER, ici c'est par étapes successives que le rapport s'établit.

D'autre part, en associant l'hyperplasie médullaire diffuse et ostéoporose, ces états possèdent une homogénéité certaine. Sans qu'on puisse parler de véritable entité morbide en raison même de leur hybridité, ils ne s'en singularisent pas moins par un caractère tout à fait original : la décalcification diffuse. Bien qu'il s'agisse essentiellement d'affection hématologique et de l'ostéoporose ne soit que secondaire, c'est le syndrome osseux qui donne lieu aux manifestations les plus évidentes (douleurs, déformations, fractures spontanées) dans la majorité des cas, la lésion médullaire restant occulte.

CONCLUSION

Toutes les affections hématologiques que nous avons envisagées s'accompagnent d'altérations osseuses.

1° Au cours de l'hémophilie les accidents articulaires sont le fait d'une hémorragie diffuse occupant le périoste et le tissu spongieux des épiphyses. Ils se traduisent par des désordres importants :

- irrégularités des surfaces articulaires,
- déformations épiphysaires,
- géodes du tissu spongieux,
- épaisissements et désordres sous-périostés.

2° Les déformations osseuses qui s'observent dans les maladies de l'enfance : anémie érythroblastique de COOLEY, anémie à hématies falciformes, maladie hémolytique sont en rapport direct avec l'hyperactivité de la moelle et se caractérisent essentiellement par :

- l'élargissement de la médullaire,
- l'amincissement de la corticale,
- une trabéculatation anormale du tissu osseux avec un aspect particulier du crâne et l'image spéciale « en poils de brosse ».

3° L'examen radiographique au cours des myélomes révèle de multiples images claires de destruction osseuse, généralement arrondies, souvent confluentes, dont les contours peuvent être nets, à l'emporte-pièce et dont la localisation crânienne est la plus fréquente

Dans certains cas cependant il n'est pas possible de mettre en évidence la présence de ces images lacunaires.

4° Les altérations osseuses au cours des leucémies sont rares. Il existe pourtant :

- des leucémies avec ostéoporose.
- des leucémies avec ostéosclérose.

Dans les premières les symptômes osseux sont au premier plan, la myélose est souvent latente. Les secondes sont caractérisées par l'association d'une densification osseuse avec sclérose de la moelle et d'une myélose leucémique ou aleucémique; elles doivent être distinguées de la maladie d'ALBERS SCHÖNBERG ou ostéopétrose qui est une affection primitivement osseuse avec réaction leucémoïde.

5° Les myéloses et myélomatoses décalcifiantes sont caractérisées essentiellement par la coexistence d'une ostéoporose squelettique et d'une hyperplasie médullaire systématisée. Les altérations histologiques sont variables mais tous les types qu'on peut isoler gardent une parenté entre eux et contractent des rapports étroits avec les myélomes et les leucémies.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*
BAUDOUIN

Vu : *Le Président de thèse,*
Ch. AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

HÉMOPHILIE

- BACHMANN. — *Roentgenpraxis*. Anno I, f. 18, pp. 724-731.
- BASCOM THOMAS H. — *The Journal of bones and joints surgery*, 18, n° 1 Janvier 1936, pp. 140-147.
- CHEVALIER (Paul). — *Hémophilie* (stricto sensu) avec « rhumatisme hémophilique ». *Le Sang*, tome VI, 1932, pp. 815-822.
- FIROR W.M. and Woodhall B. — Hémophilic pseudo tumor diagnosis. Pathology and surgical treatment of hémophilia. Lésions in smaller Bones and joints. *Bull Johns Hopkins Hosp.*, 59, pp. 237-250, oct. 1936.
- FREUND. — *Virchows Archiv*. 1925, vol. 256, pp. 158-188.
- FREUND. — *Fortschr. a.d.Aeb. Rontgenstrahl*, vol. XLII, f. 4, pp. 435-464.
- KOENIG. — *Volkmanns Sammlg. Klin Vortrage*, 1892, fasc. 36.
- LAMY M. — L'ostéo-arthropathie hémophilique et son image radiologique. — *Revue du rhumatisme*, mai 1942, pp. 137-144.
- LANCE. — Arthropathies hémophiliques. *Gazette des Hôpitaux*, 1935, n° 42.
- LE MARC HADOUR et BRETON A. — *Echo médical du Nord*, 17 déc. 1932, pp. 603-610.
- LOHR. — *Deutsch. Zest. Chir.*, 1930, vol. 228, pp. 234-248.
- NEWCOMER (NB). — Joint Changes in hémophilia. *Radiology*, 32, 1939, pp. 155-159.
- NOBECOURT, LIÈGE et GRODNITZKY. — *Bull. et mém. de la soc. Pédiatrie de Paris*, 15 mars 1932, pp. 186-194.
- PERACHIA. — *Archivio di ortopédia*, 1932, vol. 47, pp. 433-482.
- PETERSEN. — *Arch. Klin-Chir*, 126, 1923.
- REINECKE et WOHLWILL. — Über hámophile Gelenkerkrakung. *Archiv. für Klinische. Chirurgie*, B. 154, 1929, pp. 424-479.

- SCAGLIETTI (O.). — La chirurgia degli organi di mov. 1934.
TIMPANO (M.). — Arthropathie hémophilique *L'Ospedale di Bergamo*, fasc. 3, pp. 159-163.
WEIL (P. E.). — Arthropathies hémophiliques. *Bull. Soc. Med. Hôp.* 6 nov. 1931, pp. 1665-1668.
WEIL (P. E.) et MASSART (R.). — Revue de Chirurgie, 1931, pp. 199-212.

ANÉMIES

- ACUNA (M.) et BONDUÉL (A. A.). — Changements hépatiques au cours des anémies érythroblastiques, *Prensa Med. Argent.* 28 décembre 1938, t. 25, N° 52, pp. 2444-2453, 7 fig.
ANGELINI (V.). — Premiers résultats des recherches hématologiques dans les familles des malades avec anémie de Cosley. *Min. Med.* 30 sept. 1937, t. 28, N° 39, pp. 331-332.
BINET (Y.). — Altérations osseuses et maladies sanguines dans l'enfance. *Thèse de Lyon* 1936-1937 (bibliographie détaillée).
BRAULT (A.). — Déformations osseuses et anémies dans l'enfance. *Thèse de Paris* 1939 (bibliographie détaillée).
BYWATER (E. G. L.). — Le syndrome de Cooley chez un enfant anglais, *Arch. dis Child*, juin 1938, t. 13, N° 74, pp. 173-187, 9 fig.
CAMINOPETROS (J.). — L'anémie érythroblastique des peuples de la Méditerranée Orientale. *Monographies de l'Académie d'Athènes*, 1937, 1 vol. 59 figures.
CAMINOPETROS (J.). — L'anémie érythroblastique des peuples de la Méditerranée Orientale. *Le Sang*, 1938, t. 12, N° 6, p. 652.
COMBY (J.). — Les érythroblastoses infantiles. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 10 mai 1937, t. 53, N° 15, pp. 594-601.
DEBRÉ (R.), LAMY (M.), SÉE (G.) et SCHRAMECK (Mme). — La maladie hémolytique familiale, étude de 25 cas personnels. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, mai 1936, p. 797.
— La maladie hémolytique. — *Annales de Méd.*, oct. 1936, p. 251.
DEBRÉ (R.), LAMY (M.), MOSER (M.), SÉE (G.) et KAPLAN (S.). — Maladie hémolytique chez 2 jumeaux avec déformations linguales et crâniofaciales. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, déc. 1937, p. 1465.

- DIGGS (L. W. and BIBB (J.). — The erythrocyte in sickle cell anemia *J. of Am. Med. Association*, t. 112, 25 fév. 1939, p. 695.
- DE LUCCA (G.). — Altérations radiologiques du squelette dans la myélose érythémique. *Rassegna di Radiologia pratica*, Sezione II, fasc. 2, pp. 97-109.
- FERRARO (F.). — Contribuïton casuistique au syndrome de Cooley. *La réforme medica*, 1937, pp. 1622-1625.
- GERBASI. — L'anémie érythroblastique de Cooley en Amérique et dans les pays méditerranéens. *La Pedatria*, t. 15, fasc. 6, pp. 553-568.
- ORTOLANI. — Aspects cliniques et pathogéniques de l'érythémie chronique familiale, type Cooley, *Revue belge, Sciences méd.* 10, pp. 216-226, 1938.
- PARSON (L. G.). — Les anémies hémolytiques de l'enfance. *Lancet*, 17 déc. 1938, t. 235, N° 6016, pp. 1895-1401.
- PULLIAN et KING (G.). — Bone Changes in sickle cell anemia. *Jour. Of. the Amer. méd. assoc.*, avril 1937, p. 1396.
- ROBINSON (H. A.). — Bone marrow studies. *Michigan State méd. Soc.*, j. p. 36, déc. 1937, p. 964.
- WEILL (P.-E) et LAMY (M.). — Les anémies hémolytiques constitutionnelles. *Monde Médical*, mars 1938, p. 417.

MYÉLOMES

- AUBERTIN (Ch.). — Article sur les myélomes. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, t. 10.
- CARNOT (P.), CACHERA (R.) et Mlle TESSIER (M.). — Un cas de myélomes multiples (plasmocytomes) *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1936, p. 88.
- CATINAT. — Contribution à l'étude anatomo-clinique et biologique des myélomes multiples des os. Thèse Paris 1938 (bibliographie détaillée).
- CHAVANNEZ (G.), DAMADE (R.), WANGERMEZ (C.) et LÉGER (H.). — Myélome plasmocytaire avec localisation thyroïdienne et osseuse (O.I.) *Jour. Méd. Bordeaux*, 20-27 août 1938, t. 115, N° 34-35, pp. 145-148.
- GROSGURIN. — Le Sang, 1938.
- LEMAIRE (A.), UHRY (P.), MALLARMÉ (J.) et Mme CAUSE. — Leucémie aiguë avec syndrome humoral de myélome. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 3 déc. 1939.
- MAGNUS LÉVY (A.). — Multiple Myélome. *Act. Med. Scand.*, t. 95, 1938, p. 217.
- MALLARMÉ (J.). — Etude du myélogramme normal et pathologique. Thèse Paris 1937.

- MARTIN (J. F.) et GUICHARD (A.). — Les myélosarcomes. *Questions médicales d'actualité*. Janvier et février 1934 (bibliographie détaillée).
- NOOTHOVEN VAN GOOR (J. M.). — Multiple myélome and Leukämie *Zeitsch. für Klin. Medizin*, t. 134, 1938, p. 393.
- SNAPPER (I.). — Maladies osseuses. 1 vol. 1938. Edit. DE ERVEN, F. BOHN, HARLEM et MASSON, Paris.
- VARADI (S.). — Contribuiton à l'étude de la cytologie des myélobomes. *Le Sang*, 2, 1937, p. 689.
- WEISSENBACH (R. J.), RAVINA (A.) et LIÈVRE (J. A.). — Sur un cas de myélome multiple. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris* 1938, p. 1821.

LEUCÉMIES

I. — Leucémies avec ostoporose diffuse.

- BATY (J. M.) and Vogt (E.C.). — Bones changes of leukemia in children. *The Amer. Jour. Of Roentgenology and Radium*. Col. 34, pp. 310-314, 935.
- CRAVER and Copelan. — Altérations des os dans les leucémies. *Archives of Surgery* N° 4, avril 1935.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.), SOULIÉ (P.) et GABRIEL (P.). — Leucose aleucémique à symptomatologie pseudorhumatismale. Modifications radiologiques du squelette. Insuffisance cardiaque terminale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 juin 1936, p. 991.
- DEBRÉ (R.), MILHIT (J.), LAMY (M.) et FOUQUET (J.). — Leucoses et leucémies aiguës de l'enfance. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 avril 1939.
- DUMITRESCO et PETREA. — Leucémie aiguë simulant le rhumatisme. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934, p. 957.
- HEUCK (A.). — Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichen Blut-Resp. Knochenmarken befund. *Virch. Arch.*, t. 78, 1879, p. 475.
- KRAFT (J.). — Leukämische Gelenksymptome im Kindesalter. *Kinderärztliche Praxis*, Juil. 1936, p. 229.
- LUKOWSKI et GELMANN (O.). — Un cas de leucémie aleucémique avec formule sanguine paradoxale et importantes modifications osseuses chez un enfant de 12 ans. *Polsh. gaz. Lek*, t. 16, n° 38, p. 437 (analyse dans « Le Sang », n° 8, 1938, p. 863).
- MOTT (F. W.). — A case of médullary leucémia. *Méd. Chir. Transactions*, London 1900.

- MILHIT (J.), FOUQUET (J.) et DELORT (J.). — Leucose aiguë à évolution prolongée. Importance des manifestations intestinales et articulaires. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 février 1939, pp. 89-95.
- PASCHLAU (G.). — Leukämische Knochen Veränderungen in Röntgenbild. *Klinische Wochenschrift*, oktober 1934.
- POYNTON et LIGHTWOOD. — Lymphatic leucæmia with infiltration of periostum simulating acute rheumatism. *Lancet*, t. 1, 1932, p. 1192.
- TRUSSEN (M.). — Spontanfraktur bei einem Kinde mit lymphatischer Leukämie. *Monatschrift f. Kinder* t. 50, H. 1, 1931, pp. 45-66.

II. — *Leucémies avec ostéosclérose.* ..

- ANAGNOSTU (Joh L.). — Beitrag zum Studium der Systematischen Osteosklérosen. *Fol. Haemat.* 1933, t. 50, p. 70.
- ASSMANN. — Ostéosklérotischen anémie. *Schweizerische med. Wochenschrift*. Mars 1935, pp. 292-297.
- CHAPMANN (E. M.). — Ostéoscleroticæmia. *Am. J. Med. Sc.* 1933, t. 185, p. 171.
- BAUMGARTEN (Von). — Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose. *Arch. a. d. Path. Anat. Inst. zu Tübingen*, 1899, 11, p. 3.
- CLAIRMONT (P.) et SCHINZ (H. R.). — Klinische röntgenologische und pathologische anatomische Beobachtung zu Marmorknochenerkrankung *Arch. fur. Klin. Chir.* 1921, t. 132, p. 347.
- DUPONT. — L'ostéopétrose. Thèse Lyon, 1930-1931.
- GREIG (D. M.). — The skull in ostéosclérose anémia. *Edinb. Med. Jour.* t. 36. 1929, p. 470.
- MAIROS (A.). — Aleukämische besser « Nichtleukämische » Myelose mit ostéosklérose. *Folia Haemat.* 1931, t. 31, p. 323.
- METTIER S. R. et RUSK G. Y. — Fibrosis of bone marrow (myelofibrosis) associated the with leukemoid blood picture. *Am. J. Of. Path.* t. 13, mai 1937, p. 377.
- MOZER. — Les ostéoscléroses diffuses. Thèse Genève, 1927.
- STEPHENS (P.-J.) et BREDECK (J. F.). — Aleukemie myelosis with ostéosclérose. *Ann. Int. Med.* 1933, t. 6, p. 1087.
- STERNBERG (C.). — *Ergeb. d. All. Path u. path Anat.* 1903, t. 9, plus spécialement, pp. 419-422. Leukämie und Ostéosklérose.

MYÉLOSES ET MYÉLOMATOSES DÉCALCIFIANTES

- AUBERTIN (Ch.). — Myélose ostéomalacique. *Encyclopédie Médic. Chir.* 13023, p. 8.
- BOIDIN (L.), BOUSSER (J.), DELZANT (O.). — Un cas de myélose décalcifiante et ostéosclérosante *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 14 novembre 1941.
- BOIDIN (L.), BOUSSER (J.), DELZANT (O.). — Les altérations osseuses au cours des myélomes et des myéloses leucémiques et aleucémique. *Le Sang*, t. 15, 1942, N° 1.
- BOUCHUT (L.), LEVRAT (M.) et GUICHARD (A.). — La myélose ostéomalacique. *Le Sang*, t. 8, 1934, N° 8.
- CARNOT (P.), CACHERA (R.) et Mlle TESSIER (M.). — Un cas de myélomes multiples. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, p. 88.
- DENOYEL. — La myélose ostéomalacique. *Thèse Lyon*, 1934.
- DWIJKOW. — Un cas d'affection de système et particulier de la moelle osseuse du type des myélomes. *Folia haematologica*, t. 40, 1931, p. 59.
- GRULÉE, APFELBACH et LEMASTER. — Une maladie inconnue de la moelle osseuse : ostéomyélodysplasie. *J. Of. Am. Ass.*, 1933, p. 162.
- JEANNENEY (G.), SERVANTIE (L.) et LÉGER (H.). — Le diagnostic des myélomes (myélome décalcifiant diffus) par l'examen chimique du sang et la trépano-ponction sternale. *Mém. de l'Acad. de Chir.* Séance du 9 juillet 1941, p. 626.
- LAYANI (F.), LAUDAT (M.) et ADIDA (A.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, p. 1826.
- LEMAIRE (A.), UHRY (P.), MALLARMÉ (J.) et Mme CAUSE. — Leucémie aiguë avec syndrome humoral de myélome. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*. Séance du 8 décembre 1939.
- LEVRAT (M.), GUICHARD (A.) et GUINET (P.). — A propos d'une nouvelle observation de myélose ostéomalacique. *Lyon Médical*, t. 166, p. 767.
- MAGNUS-LÉVY (A.). — Multiple Myélome. *Act. Med. Scandin.*, t. 95, 1938, p. 217.
- MAGNUS-LÉVY (A.). — Multiple Myélome. *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. 126, 1933-1934, p. 62.
- MEEK. — A case of ostéomalacia. *Lancet*, 1908, t. 2, p. 154.
- NOTHNAGEL (H.). — Ueber eine eigenthümliche perniciose Knochenkrankung (Lymphadenia ossium) *Int. Beit. Wissenschaft. Med.* 1891, t. 2, p. 155.

SCHIDTMANN. — Zur Kenntniss der Multiplen Myelome. *Virch. Arch.*, t. 234, 1931, p. 456.

SNAPPER (I.). — Maladies osseuses. 1 vol. 1938. Edit. Masson, Paris.

WEISSENBACH (R. J.) et LIÈVRE (J. A.). — Sur la myélomatose décalcifiante diffuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*. 4 juillet 1938, t. 54, N° 23, pp. 1137-1147 et 2 janvier 1939, t. 54, N° 36, pp. 1815-1821, 3 fig.
